

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE **343** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

THÉODORE THÉODORIDÈS

Né le 7 mars 1889 à Novorossisk (Russie)
Docteur ès Sciences Naturelles de l'Université de Paris
Diplômé de la Faculté de Médecine d'Odessa en 1916

**LA CRISE SANGUINE
CONSÉCUTIVE
AUX HÉMORRAGIES EXPÉRIMENTALES**

Son mécanisme

Travail du Laboratoire de la Clinique Tarnier
Directeur Monsieur le Professeur A. BRINDEAU

Président : M. BRINDEAU, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

LA CRISE SANGUINE
CONSÉCUTIVE
AUX HÉMORRAGIES EXPÉRIMENTALES

Son mécanisme

.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

THÉODORE THÉODORIDÈS

Né le 7 mars 1889 à Novorossisk (Russie)
Docteur ès Sciences Naturelles de l'Université de Paris
Diplômé de la Faculté de Médecine d'Odessa en 1916

LA CRISE SANGUINE
CONSÉCUTIVE

AUX HÉMORRAGIES EXPÉRIMENTALES

Son mécanisme

Travail du Laboratoire de la Clinique Tarnier
Directeur Monsieur le Professeur A. BRINDEAU

Président : M. BRINDEAU, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	ACHARD.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire	MULON.
	OLIVIER
	VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiâtrie
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN. . . Pathologie médicale.
 BROcq . . . Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD. . Histologie.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 FEY . . . Urologie.
 GALLIARD . Parasitologie.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET . . . Physiologie.
 GIROUD . . . Histologie.
 HAGUENAU. . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . Oto-rhino-laryngologie
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
 JJANNON . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME . . Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF. . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . Pathologie médicale.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . Pathologie chirurgicale.
 RICHEL . . Physiologie.
 SANNIÉ . . Chimie biologique.
 SÈNÈQUE . . Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY . . Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIER . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN . . Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). Pathologie médicale.
 VELTER . . Ophtalmologie.
 VIGNES. . . Obstétrique.
 WILMOTH . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX. . Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ABRAMI . .	} Clinique médicale.	GUÉNIOT. .	} Clinique obstétricale.
CHIRAY . .		LE LORIER .	
DUVOIR . .		LÉVY-SOLAL.	
BASSET . .	} Clinique chirurgicale.	METZGER. .	
HEITZ-BOYER			
MOCQUOT .			
SCHWARTZ .			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
FREY.	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE
DE MES GRANDS-PARENTS ET DE MES PARENTS

*Dont le courage et la persévérance dans les moments pénibles de la vie
seront pour nous un exemple inoubliable.*

Leur dévouement et leurs sacrifices n'ont pas connu de bornes.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MONSIEUR L'ABBÉ S. PARISIS

*Qui par ses encouragements et sa sollicitude a décidé notre vocation
médicale.*

*Nous lui exprimons encore notre sincère et profonde reconnaissance
pour tout ce qu'il a fait pour nous.*

A mes cousins P. et S. PÉLECANOS J. KLIMIS
et N. CHRISTODOULAKIS

*Qui m'ont toujours témoigné la plus grande affection et dont je garde
avec ma plus vive reconnaissance le plus précieux souvenir.*

Nous n'oublions pas non plus G. CHRISTODOULAKIS et
A. PELECANOS que nous remercions de la sympathie et de la bien-
veillance dont ils nous ont toujours entourés.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BRINDEAU

Qui a bien voulu inspirer et présider cette thèse. Nous lui sommes profondément reconnaissant de la bienveillance et de l'indulgence qu'il nous a toujours témoignées. Nous n'oublierons jamais la bonté avec laquelle il nous a accueilli dans son laboratoire. C'est à lui que nous devons notre orientation vers l'étude du sang, et c'est grâce aux conseils qu'il nous a prodigués que nous avons pu conduire à bien ce travail.

Nous lui avons voué une gratitude infinie de l'honneur qu'il nous a fait en nous choisissant comme un de ses collaborateurs.

Nous n'oublions pas que M. le Professeur JOLLY du Collège de France, *a bien voulu être notre guide dans nos recherches et par ses conseils éclairés nous rendre facile la tâche que nous nous sommes imposée.*

M. le Professeur PORTIER de la Sorbonne *a mis à notre disposition toutes les ressources de son très bon laboratoire, et sa savante direction nous a ouvert de nouveaux horizons résultant des expériences qu'il nous a suggérées.*

A la mémoire du Docteur MIRALLIÉ, Directeur de l'Ecole de Plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Nantes *auquel nous dédions un pieux souvenir du bienveillant accueil qu'il nous a réservé lors de nos études à Nantes.*

A TOUS MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE NANTES

A MM. les Professeurs agrégés
P. CHEVALIER, R. VAUDESCAL et P. LANTUÉJOL

Qui m'ont toujours témoigné leur chaude sympathie.

A notre maître M. le Dr P. CARTIER
Chef du Laboratoire à la Clinique Tarnier

*Qui nous a initié à la technique hématologique et a dirigé nos travaux.
Qu'il veuille trouver ici notre plus profonde et plus respectueuse reconnaissance. A lui aussi j'offre mes plus vifs remerciements et j'ose espérer
qu'il voudra bien me continuer dans l'avenir un appui auquel j'attache
tant de prix.*

A M. HINGLAIS
Chef du Laboratoire à la Clinique Tarnier

*Sa collaboration bienveillante et son aide amicale nous a si souvent
encouragé et soutenu. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre très vive gratitude et de toute notre reconnaissance.*

A notre ami REMLINGER

A qui nous devons tant de reconnaissance et de remerciements pour son inépuisable complaisance.

A notre ami le Docteur de MANET

Qui s'est dépensé pour nous dans maintes circonstances de la façon la plus affectueuse.

Que les chefs de clinique et les internes de la Clinique Tarnier veuillent bien trouver ici l'expression de ma vive gratitude.

M. le Dr PUGIN a toujours été pour moi d'une complaisance extrême. Il a bien voulu m'aider dans mes expériences anatomo-pathologiques, qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

M. LEMEUNIER, qui allie à un très grand talent d'artiste une amabilité que je ne saurais oublier, a bien voulu photographier quelques-unes de mes préparations microscopiques. Je l'en remercie vivement.

A notre camarade d'Etudes à la Sorbonne S. MATUSSIÈRE

*Qui a bien voulu nous aider dans nos expériences avec un dévouement
et une dextérité que nous avons apprécié hautement.*

Nous lui conservons un sincère et bien amical souvenir.

*Les conseils si pratiques de M^r COUPEZ m'ont été souvent éminem-
ment utiles. Je lui en garde un excellent souvenir.*

A L. MARTINOWITCH

Pour son dévouement et en souvenir des jours pénibles de la guerre.

A notre camarade R. NICOLAS

*Pour son aide amicale et sa chaude sympathie. Nous lui conserverons
aussi un bien sincère souvenir.*

*Ma pensée reconnaissante se porte aujourd'hui encore vers tous ceux
dont la bienveillance ou l'amitié me fut précieuse.*

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR

LES ANÉMIES DE LA GROSSESSE. En collaboration avec M. le Professeur A. BRINDEAU. Paris, 1934. Ed. Vigot Frères.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA RÉGÉNÉRATION DU SANG A LA SUITE DES HÉMORRAGIES. *Thèse de la Faculté des Sciences, Paris*, 1931.

ANÉMIE PERNICIEUSE GRAVIDIQUE D'ORIGINE PALUDÉENNE. En collaboration avec M. le Professeur A. BRINDEAU. *Le sang* 1930, Tome IV, n° 2.

ANÉMIE PERNICIEUSE GRAVIDIQUE. En collaboration avec M. le Professeur A. BRINDEAU et le Dr JACQUET. *Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie*, 1928, janvier, n° 1.

LA CRISE SANGUINE CONSÉCUTIVE

AUX HÉMORRAGIES EXPÉRIMENTALES

I

INTRODUCTION

Crise sanguine, réaction normoblastique, réaction médullaire, etc... sont des termes que l'on emploie souvent avec une certaine synonymie pour déterminer une perturbation sanguine prompte, de courte durée, très violente parfois, que l'on constate au début d'une réparation sanguine, après une forte saignée ou une intoxication expérimentale par exemple. On voit le même phénomène se produire en clinique dans des conditions analogues ou dans d'autres circonstances (au début de remissions de l'anémie pernicieuse, etc...) soit spontanément, soit après un traitement approprié (hépato-thérapie, opothérapie gastrique, etc...

En somme il s'agit d'une réaction éphémère qui suit une très forte déglobulisation de quelque nature qu'elle soit et qui constitue un test d'effort réparateur certain. Les éléments de provenance médullaire y participent par excellence.

La crise passée, la réparation suit son cours normal, si rien ne vient l'entraver de nouveau. Dans ce dernier cas la crise se reproduit lorsque les conditions qui l'ont déterminées réapparaissent.

Il faut envisager la crise sanguine, comme une réponse à une excitation. Dans notre étude l'élément qui déclenche cette excitation, provocateur de la réaction, est la saignée, soit unique, soit répétée.

Pour saisir la crise dans toute son amplitude nous avons procédé quotidiennement à l'examen des éléments figurés du sang tant au point de vue quantitatif que qualitatif.

La crise est un ensemble de phénomènes qui se décomposent en : une réaction érythrocytaire, une réaction leucocytaire, une réaction thrombocytaire.

Après un très court aperçu historique et après l'exposé de notre technique nous aurons donc à nous occuper tout d'abord d'une manière analytique du mouvement de chaque groupe d'éléments figurés pendant leur chute à la suite d'une hémorragie provoquée et pendant leur ascension lors de la réparation sanguine.

Puis synthétiquement, en nous basant sur nos graphiques, nous examinerons leurs relations réciproques, leurs successions dans le temps.

Ensuite nous dirons quelques mots sur l'aspect histologique de la moelle et sur la corrélation qui s'établit entre cette dernière et le sang.

Nous terminerons en émettant une hypothèse sur le mécanisme de la crise sanguine, dont on ne parle pas en général.

II

HISTORIQUE

Nous serons très bref sur ce chapitre qui d'ailleurs n'a pas un grand intérêt.

Tous les auteurs qui se sont occupés de la réparation du sang expérimentalement ou en clinique ont saisi d'une manière plus ou moins complète les différents éléments de la crise sanguine.

L'anisocytose, la polychromasie, la poïkilocytose qui apparaissent brusquement et par bonds au début de la réparation et qui font partie de la crise sanguine, sont depuis longtemps connues. MALASSEZ a donné une belle description de la courbe de l'anisocytose consécutive à l'anémie post-hémorragique. La leucocytose, post-hémorragique exempte de toute infection a été également observée depuis de nombreuses années. HAYEM a insisté sur la crise hématoblastique. DOMINICI, JOLLY, V. NOORDEN, etc... ont étudiés la réaction normoblastique, et d'autres phénomènes de la crise.

CHAUFFARD et FIESSENGER, WALlich et ABRAMI, ROBERTSON, TAKEOTORII, ISTOMANOWA, SEYFAHRT et beaucoup d'autres ont suivi expérimentalement les mouvements des réticulocytes. Ces derniers éléments comme on sait, après l'introduction de l'hépatothérapie et de l'opothé-

rapie gastrique dans les traitements des anémies graves et surtout pernicieuses, sont considérés comme un des meilleurs test de la réparation du sang.

Mais dans toutes les études précédentes il manque un travail d'ensemble, il manque une représentation graphique de toutes les perturbations observées lors de la crise sanguine, perturbations quantitatives et qualitatives.

Il est inutile d'ajouter que tous les auteurs n'ont pas parlé du mécanisme de ce phénomène complexe qui est la crise sanguine.

Notre modeste travail apporte une contribution à cet égard.

III

TECHNIQUE DE L'EXAMEN DU SANG

Dans les recherches qui nous occupent, nous avons examiné le sang au point de vue :

- 1° Du nombre de globules rouges;
- 2° Des fluctuations numériques des cellules granulo-filamenteuses (réticulocytes) chaque fois que cette recherche nous a paru nécessaire;
- 3° Du taux de l'hémoglobine;
- 4° De la valeur globulaire;
- 5° Du nombre de globules blancs;
- 6° De la formule leucocytaire.
- 7° Du nombre de plaquettes.

Nous avons donc à passer en revue toutes ces questions.

1° NUMÉRATION DES GLOBULES ROUGES.

Nous nous occuperons d'abord de l'instrumentation et en particulier des pipettes.

Nous nous sommes servi de pipettes de fabrication française (STIASNIE, COGIT) et de pipettes de provenance étrangère (ZEISS et REICHERT). Elles sont toutes bonnes. Toutefois il est beaucoup plus commode de prendre un tuyau de caoutchouc plus long que celui qu'on trouve habituellement dans les boîtes; nous avons utilisé des sondes de Nélaton d'un calibre approprié, dont nous avons coupé les deux bouts.

Tous nos examens dans l'anémie expérimentale ont été faits avec la même pipette pour chacun des différents genres d'examen. Il en a été de même pour nos recherches cliniques.

Pour recueillir le sang chez la femme, nous avons fait des piqûres

avec des vaccinostyles à la face dorsale du doigt, un peu au-dessus de l'ongle (1).

Pour remplir la pipette jusqu'au niveau voulu, on met la pointe de celle-ci dans une goutte sortant librement de la piqûre après avoir essuyé les deux ou trois premières. La pipette se trouve à ce moment en position inclinée. Le sang montant par capillarité, on diminue la rapidité de l'ascension en donnant à la pipette une position plus ou moins verticale. Quand la pipette est absolument propre, la montée s'effectue régulièrement et la surface libre de la colonne sanguine décrit une ellipse ou un cercle suivant la position de la pipette. Dans le cas contraire, cette montée s'effectue par soubresauts. On aura soin d'enlever la pipette avant que la colonne sanguine n'arrive à la division voulue, puisque le sang monte encore dans ces cas. En essuyant ensuite la pointe de la pipette, on aura soin de ne pas faire varier la colonne sanguine.

On vérifie (au besoin même à la loupe), la partie supérieure de la colonne sanguine et la pointe de la pipette. Si cette pointe n'est pas remplie, en aspirant on introduit dans le réservoir une toute petite bulle d'air ce qui provoque une cause d'erreur. Quand on dépasse la division voulue, on fait redescendre la colonne sanguine, mais à partir de ce moment, on crée une nouvelle erreur, une couche très mince du sang restant adhérente aux parois du verre.

Théoriquement, toutes les dilutions, même les plus faibles qu'on puisse faire avec une pipette, donnent de bons résultats. Mais la pratique montre que, plus la dilution est concentrée, meilleure elle est pour obtenir des résultats exacts. Pour les globules rouges, nous faisons une dilution à 1 pour 200 lorsqu'il s'agit du sang normal. Dans le cas d'anémie, nous diluons à 1 %. Comme liquide nous employons le liquide de Marcano. Nous y plongeons notre pipette verticalement et nous la sortons, contrairement à ce qu'on indique dans les traités d'hématologie, un peu avant que le liquide ait effleuré la division 101. Par ce procédé, nous gagnons un peu de temps, ce qui est très utile quand on fait une série de prises de sang très rapprochées. Autre avantage : en retardant le remplissage complet, on a la certitude, sans qu'on ait à se presser, de l'effectuer correctement plus tard. Désavantage de remplir la pipette jusqu'au trait définitif d'emblée : en faisant plusieurs prises de sang, on est forcé de les examiner dans un espace de temps quelquefois très long. Or, si la pipette est remplie tout de suite jusqu'au trait définitif (101), pour la conserver,

(1) En ce qui concerne la prise de sang chez les animaux voir Th. THÉODORIDÈS, *Thèse de la Faculté des Sciences de Paris*, 1931.

en attendant son tour d'examen, on la place horizontalement. Nous avons donc remarqué que le liquide peut descendre du trait vers le réservoir de la pipette. On doit aspirer du liquide de Marciano de nouveau avant la numération, ce qui peut entraîner des erreurs. Quelquefois cette descente provoque l'apparition d'une bulle d'air et cela d'autant plus facilement que la pointe de la pipette se trouvera un peu abaissée. Si, au contraire, la pointe se trouve surélevée, pendant la conservation ou pendant le transport des pipettes, le liquide peut glisser de l'autre côté du trait, en s'éloignant du réservoir, ce qui détermine de nouveau une irrémédiable erreur. Ces glissements se produisent encore plus facilement avec la pipette à globules blancs.

Pour parer à ces inconvénients, dès le début de notre étude, nous avons été amené à faire construire une boîte spéciale contenant tout le matériel nécessaire à un examen hématologique et dont on voit la reproduction photographique (fig. 1).



FIG. 1.

La batterie de pipettes pour les globules rouges et pour les globules blancs, y est disposée de telle manière que les pointes de ces dernières se trouvent surélevées de un demi-centimètre ou un peu plus.

Étant donné que nous ne remplissons pas complètement le réservoir, en y laissant un tout petit espace, il s'y produit une sorte de voûte qui empêche le passage du mélange vers la partie effilée portant le trait 101. La pipette étant dans cette position inclinée, tous les globules se précipitent vers le milieu du réservoir. Une telle pipette peut facilement être transportée et conservée. Au moment de la numération, nous n'avons qu'à la remplir jusqu'au trait 101 et à effectuer le brassage. A cet effet nous plaçons une goutte de liquide de Marciano, s'il s'agit de globules rouges, sur l'extrémité de l'index de la main gauche. En tenant la pipette horizontalement dans la main droite par sa partie opposée à la pointe, on approche cette dernière vers la goutte placée sur le doigt. Le liquide monte doucement et arrive jusqu'au trait 101. En abaissant ou en remontant la main (droite dans notre exemple), on peut régler la rapidité du mouvement.

Comme accident pendant le remplissage des pipettes, nous signalerons la production de bulles d'air dans le réservoir. Ces bulles sont dues dans la majorité des cas à la malpropreté de cette pipette. Elles apparaissent accolées tantôt contre la paroi du réservoir, tantôt contre la petite bille en verre qui sert à brasser le mélange. On peut les éviter sûrement en employant des pipettes absolument propres.

La coagulation du sang sous forme de minces traînées rouges le long du tube capillaire ou seulement au voisinage de la pointe, serait un accident rare et même exceptionnel chez un expérimentateur habile.

La pipette ayant servi et une fois vidée de son contenu, nous la remplissons de suite avec de la lessive de soude. Après quelques heures (nous avons l'habitude de laisser la lessive de soude durant toute la nuit), on l'évacue et on lave à l'eau distillée à plusieurs reprises (quatre à cinq fois). Ensuite on nettoie à l'alcool et à l'éther.

Pour *remplir* et pour *vider* les pipettes pendant les opérations précédentes, on *aspire* toujours au moyen d'un gros caoutchouc destiné spécialement au nettoyage. En principe, nous ne soufflons pas dans les pipettes pour les vider. Au milieu de ce caoutchouc, on peut adapter un petit réservoir en verre qui empêchera le contenu de la pipette de monter jusqu'à la bouche. Mais cette opération se fait avec avantage à la pompe à vide, comme pour le séchage.

Pendant celui-ci, on adapte à la pipette un caoutchouc court, portant à l'autre extrémité, un tout petit tube en verre dont la lumière

est remplie d'ouate serrée. Faute de cette précaution surtout, lorsque le séchage se prolonge, on voit apparaître la poussière sous forme d'un enduit grisâtre au-dessus de l'extrémité et sur la partie du réservoir qui se trouve en face du courant d'air. On la trouve également sur la bille de verre sous forme de petits grains, à peine visibles. En employant de semblables pipettes, on aura à coup sûr des bulles d'air. Les nôtres étaient absolument propres et entièrement sèches. Nous prenons soin de ne pas abîmer leur pointe, ce qui les mettrait hors d'usage.

Le nettoyage enlève les traits noirs des divisions. On les fait réapparaître en frottant le long du tube avec la pointe effilée d'un crayon ordinaire.

Nous avons toujours employé pour les numérations soit chez l'homme, soit chez les animaux, le même compte-globules, circonstance très importante, pour l'étude comparative. Notre choix s'est porté sur l'appareil de MALASSEZ, égal en précision à n'importe quel instrument similaire étranger, il nous a paru beaucoup plus commode grâce à son compresseur. Après un brassage soigné, nous chassons les trois ou quatre premières gouttes du contenu de la pipette, nous en essuyons la pointe, et nous faisons couler une toute petite goutte au milieu du plateau quadrillé de l'appareil de MALASSEZ. Nous rabattons avec précaution le compresseur portant une lamelle ronde.

Sans attendre que les globules se soient déposés, nous mettons au point l'objectif et nous suivons les mouvements des globules pendant leur chute. Ils ne doivent pas manifester un mouvement ordonné dans un sens déterminé, mais simplement un balancement local saccadé.

En effet, si la goutte déposée n'est pas de la dimension voulue, on obtient, en rabattant le compresseur, une lamelle liquide dont le bord, bien supérieur à la circonférence du plateau, fait saillie dans la rigole. Cette saillie étant régulière, ne peut pas amener d'inconvénients. Mais souvent la gouttelette déborde irrégulièrement ou elle ne le fait que d'un seul côté. Dans ce cas surtout, on voit se produire une sorte de courant dirigé vers la partie en saillie et les globules traversent parfois tout le champ microscopique. En changeant la position du compte-globules, le sens du courant se modifie. Donc ces mouvements sont indépendants de la position du microscope, ce à quoi on aurait dû penser tout d'abord.

Il ne faut pas procéder à une numération dans un laboratoire pendant la marche d'un moteur électrique (centrifugeur ou autre), à cause de la trépidation.

La distribution n'étant jamais parfaite, il faut compter un grand

nombre de carrés. Dix grands carrés pour les globules rouges dans les cas ordinaires. Dans les cas d'anémie, nous avons compté tous les carrés du compte-globules. Les globules même déposés présentent de très légers mouvements qu'on voit plus facilement en fixant l'attention sur ceux qui présentent des irrégularités; il en résulte un petit déplacement suffisant pour approcher ou éloigner les globules des lignes limitant les grands carrés, ce qui explique une légère différence de quelques globules entre deux numérations successives, faites immédiatement l'une après l'autre.

De temps en temps, on voit se produire dans le compte-globules de véritables lancements de globules comme s'il s'agissait d'une balle projetée décrivant une grande courbe dans la cellule.

Le compte-globules ayant servi, on le nettoie à l'eau distillée, à l'alcool et à l'éther et on le sèche avec un soufflet. On le garde sous une petite cloche de verre.

2° CELLULE GRANULO-FILAMENTEUSES (RÉTICULOCYTES).

Pour suivre les fluctuations numériques dans nos expériences des hématies granulo-filamenteuses, nous avons employé parmi d'autres procédés les excellentes techniques de WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, celle de SABRAZÉS et surtout la solution alcoolique de Bleu de Crésyl pour un examen extemporané. Pour rendre la préparation permanente nous étalons la goutte et nous la traitons après un séchage soigné par le May-Grünwald. On obtient ainsi de plus belles préparations.

Voici brièvement cette technique.

Les lames et les lamelles doivent être rigoureusement décapées (bichromate de potasse-acide sulfurique) puis flambées.

On verse sur une lamelle une goutte d'une solution alcoolique à 1 p. 20 de Bleu de Crésyl brillant; avec cette lamelle on fait un étalement sur les autres lamelles. Puis avec la première lamelle qui porte la goutte de la solution on fait également un étalement sur le quart de chaque lame, de manière à ce que ce quart corresponde à une des extrémités de la lame. Nous avons l'habitude de maintenir les lames, légèrement chaudes, en position inclinée, avec le bord de l'extrémité qui doit être enduite sur une feuille de papier buvard, afin que l'excès du colorant soit absorbé. Le glissement de la lamelle sur la lame se fait de haut en bas. Les lames et les lamelles enduites peuvent être préparées d'avance et gardées à l'abri de la poussière.

Nous recevons une petite goutte de sang entre lame et lamelle dont les surfaces directement opposées portent la solution du colorant éva-

poré. La lamelle doit dépasser légèrement l'extrémité de la lame ce qui permet de soulever et d'abaisser facilement un de ses bords et d'effectuer ainsi une sorte de brassage de la goutte de sang. Après deux-trois minutes nous étalons la goutte de sang en couche très mince sur la partie de la lame qui n'a pas reçu de colorant. Nous desséchons le frottis immédiatement et très rapidement. (Cette dessiccation se fait dans notre laboratoire avec une soufflerie ou avec l'air comprimé). Ensuite nous laissons sécher à l'air libre les frottis pendant un certain temps à l'abri de la poussière.

Finalement nous traitons cet étalement seulement par le May-Grünwald en suivant la technique appliquée au frottis du sang ordinaire. La substance granulo-filamenteuse se détache en bleu sur le fond des hématies légèrement pâles mais très nettes. Nous insistons encore une fois sur ce fait qu'il faut bien dessécher les frottis.

Pour établir le pourcentage des réticulocytes (on compte au moins 1.000 globules rouges) il est avantageux de se servir d'un réseau oculaire, qui est, comme on sait, une lamelle ronde en verre portant un quadrillage gravé, que l'on introduit dans l'oculaire. Nous avons cependant préféré avoir recours à un autre artifice. Dans une rondelle en papier bristol, nous avons découpé une petite fenêtre carrée sur laquelle on fixe en croix deux minces cheveux, qui peuvent être remplacés industriellement par des fils d'araignée. Il se forme de sorte quatre petits carrés, c'est ainsi que nous conservons les avantages du quadrillage et que nous évitons les inconvénients du verre qui peut gêner pour la reconnaissance des réticulocytes porteurs de très fines granulations qui peuvent être en même temps peu abondantes.

3^e HÉMOGLOBINE.

Pour le dosage de l'hémoglobine, nous nous servons depuis quelques années de l'hémomètre de FLEISCHL-MIESCHER dosant l'hémoglobine à l'état d'hématine en solution alcaline. Avec cette méthode colorimétrique, grâce au tableau de la notice qui accompagne l'appareil, nous obtenons le poids d'hémoglobine en grammes pour 100 centimètres cubes de sang; c'est la seule notation rationnelle (JOLLY).

En ce qui concerne la valeur de cet appareil, nous dirons que c'est un instrument de tout premier choix pour les recherches physiologiques (VEILLON). Nous avons suivi le mode d'emploi de la notice. Nous avons fait construire un écran, sorte de boîte, dont il est question dans cette notice, mais pour éviter les rayons superflus de la lampe qui pénètrent par le trou de l'écran et qui sont certainement

incommodes pour les yeux, nous avons imaginé une petite construction en bois, grâce à laquelle l'appareil se trouve complètement emboîté derrière l'écran. Il ne reste en dehors que la vis pour régler l'appareil au moment du dosage et on ne voit qu'une toute petite surface éclairée.

Nous nous sommes toujours servis pour l'éclairage, de la même lampe à pétrole, réglée de la même manière et se trouvant toujours à la même distance de l'appareil.

Pour ne pas fatiguer, les yeux, et pour plus de précision, nous commençons par le dosage de l'hémoglobine, et nous faisons ensuite les numérations.

Dans les cas où le sang est susceptible de subir des perturbations considérables en un court espace de temps, nous avons pris l'habitude de faire presque simultanément les prises de sang pour le dosage de l'hémoglobine et pour la numération, de sorte que l'hémoglobine correspond au nombre de globules rouges que l'on vient d'extraire.

4^o VALEUR GLOBULAIRE.

Celle-ci ne présente de l'importance que : 1^o quand les prises pour l'hémoglobine et pour la numération des globules rouges sont synchrones (circonstance très importante quand il y a modification brusque dans le sang : hémorragie); 2^o quand les chiffres représentant les globules rouges et l'hémoglobine sont exacts. En général, les fautes commises dans toutes ces opérations sont plus grossières qu'elles ne paraissent par le fait qu'elles ne se produisent pas toujours dans le même sens.

5^o NUMÉRATION DES GLOBULES BLANCS.

Pour la numération des globules blancs, nous faisons une dilution du sang à 1 pour 20, en nous servant d'une solution à 1 % d'acide acétique dans l'eau distillée, teintée de violet de gentiane. Nous avons suivi la même méthode que ci-dessus pour les pipettes destinées à la numération des globules rouges. Nous avons compté les globules blancs dans tous les carrés du compte-globules.

6^o FORMULE LEUCOCYTAIRE.

L'établissement d'une bonne formule leucocytaire sous-entend une série d'opérations.

a) La confection de frottis autant que possible impeccables au point de vue étalement et dessiccation (étalements rapides, minces, dessiccation instantanée).

Chez les grandes anémiques on obtient facilement des étalements excessivement minces et la dessiccation est relativement facile. Mais dans un cas grave, par intoxication au benzène avec anémie à 430.000 globules rouges par millimètre cube et à 1,84 d'hémoglobine par 100 centimètres cubes de sang, nous avons éprouvé une certaine difficulté pour dessécher les lames. L'étalement du sang chez la même malade présentait une particularité assez curieuse dont nous allons parler.

Pour faire l'étalement nous recevons une toute petite goutte de sang sur le milieu du bord d'une lamelle un peu plus étroite que la lame. Nous appliquons ensuite la lamelle en l'inclinant légèrement sur cette lame, de façon à ce que la gouttelette soit placée du côté de l'angle aigu du dièdre ainsi formé. Un glissement ininterrompu et rapide de la lamelle entraîne derrière elle la gouttelette qui s'étale ainsi régulièrement. L'étalement est alors complet et régulier. Avec le sang normal et dans la majorité des cas pathologiques on obtient une bande dont les bords sont parallèles aux bords de la lame. Avec le sang de la malade intoxiquée dont nous avons parlé plus haut l'étalement a été différent.

La zone du frottis était composée par trois triangles : l'un médian à base du côté du point de départ de l'étalement contenant les globules et les deux autres latéraux à bases opposées uniquement formé du plasma. Cet état est très probablement dû à des modifications des propriétés physiques du sang. Nous avons retrouvé le même fait dans le sang d'un lapin très anémié par saignées répétées.

b) *La coloration.* — Celle que nous employons de préférence est la combinaison du MAY-GRÜNWALD au GIEMSA.

c) *Classification.* — La méthode de classement des globules neutrophiles selon le nombre de segments nucléaires, méthode introduite par ARNETH, et portant son nom, étant d'une application compliquée, pour l'usage clinique et expérimental, nous lui avons préféré dans notre travail la classification de SCHILLING de beaucoup plus simple.

Comme l'on sait, ARNETH divise les neutrophiles en cinq groupes principaux d'après le nombre des segments du noyau. Les cellules du groupe cinq seraient plus âgées que celles du groupe quatre; ces dernières plus âgées que celles du groupe trois, et ainsi de suite. On peut trouver dans le sang pathologique, des granulocytes dont le nombre de lobules est considérable : douze, quatorze, d'après POLLITZER qui les a trouvés dans quatre cas d'anémie pernicieuse.

Ce sont les « pléocaryocytes » de Pittaluga ou « macropolycytes » de Cooke et Ponder. Ajoutons que des granulocytes hypersegmentés ont été retrouvés dans le sang par FAXATI chez le cobaye, et par SORINA chez les rats, préalablement splénectomisés.

La classification d'ARNETH n'est pas admise par tous les auteurs.

JOLLY, par exemple, dit que : « la complication plus ou moins grande du noyau polymorphe est jusqu'à un certain point l'indice de l'état d'évolution du leucocyte. Le nombre des lobes n'a rien d'absolu. » D'après PAPPENHEIM, un noyau à cinq segments n'est pas plus vieux qu'un autre à trois ou deux segments.

La même idée est exprimée par SCHILLING lorsqu'il dit que si un neutrophile a trois ou six segments, il n'y a pas de raison d'affirmer son plus grand âge, étant donné la tendance au polymorphisme des neutrophiles.

BURGSCH et SCHILLING ont démontré qu'il n'existe aucune constance dans l'aspect des lobes des noyaux. Les vrais segments qui se trouvent attachés par de fins filaments seraient obtenus par des mouvements amiboïdes et la torsion de « ponts ».

Tout récemment, COOKE et PONDER, tout en affirmant qu'une classification des polymorphes, selon leur nombre de lobes dans le noyau est équivalente à une classification selon leur âge, trouvent celle d'ARNETH trop compliquée et la simplifient selon une méthode originale (1).

Voyons en quoi consiste la méthode de SCHILLING que nous avons employée.

Sous le terme d'« hémogramme » (2), l'auteur entend l'examen hématologique portant :

1° Sur le nombre total des leucocytes; 2° Sur la formule leucocytaire, où est incorporée la déviation du noyau des neutrophiles; 3° Sur les globules rouges (frottis et goutte épaisse).

SCHILLING, distingue huit classes parmi les leucocytes.

Voici son schéma représentant les chiffres pour chaque groupe chez l'homme adulte normal.

(1) Voir aussi à propos de la modification de la méthode d'ARNETH : PONS et KRUMHAR (J. Lab. et Clin. Med., 1924, 10, p. 123). — BUSHNELL et BANCs (J. of infectious Diseases, 1926, 39, p. 91).

(2) Ce terme emprunte vraisemblablement à SCHILLING a été employé par BECART dans son livre *Le Sang*, Paris, 1927.

HÉMOGRAMME

Nombre de leucocytes par mmc.	Basophiles	Eosinophiles	NEUTROPHILES				Lymphocytes	Monocytes	Goutte épaisse
			Myélocytes	Formes jeunes	Bâtonnets	Segmentés			
6-8.000	1 %	3 %	—	—	4 %	63 %	23 %	6 %	—

Sans nous attarder sur les groupes des basophiles, des éosinophiles, des lymphocytes et des monocytes (grands mononucléaires et formes de passage) (1), groupes classiques, examinons la partie essentielle de sa méthode portant sur les neutrophiles (milieu du schéma). Les groupes deux à cinq d'ARNETH dans le schéma de SCHILLING, sont synthétisés dans un seul groupe sous la rubrique de « segmentés »; il s'agit de neutrophiles dont le noyau est divisé normalement en deux à cinq segments reliés entre eux par de fins filaments, par conséquent faussement appelés polynucléaires. Au contraire, au lieu du premier groupe d'ARNETH, démantelé, SCHILLING distingue : 1° myélocytes; 2° formes jeunes; 3° bâtonnets, tous trois non segmentés. Il serait donc impropre d'employer le terme « non segmenté » seulement pour le groupe de « bâtonnets » (2). SONNENBURG-KOTHE réunit ces trois groupes sans distinction dans une seule classe de mononucléaires ou neutrophiles non segmentés.

Bref, les cinq groupes avec dix-huit à vingt-quatre variétés des neutrophiles d'ARNETH sont remplacés par quatre groupes : myélocytes, formes jeunes, bâtonnets et segmentés.

Dans le groupe des Myélocytes, l'auteur classe les myélocytes à noyau rond ou ovale, ou réniforme, ce qui donne à ARNETH un argument pour dire qu'il voit dans ce fait une confusion entre myélocytes et métamyélocytes.

Le groupe « formes jeunes » demande plus d'explications. Voici la description de l'auteur. « Ces éléments sont nombreux dans la moelle

(1) Les éléments mononucléés peuvent présenter, surtout dans les cas pathologiques, des grandes difficultés de classement. P. CHEVALLIER tout récemment a proposé à la Société d'hématologie un projet de définition des cellules mononucléées (Société française d'hématologie, séance du 2 mars, 1932. *Le Sang*, 1932).

(2) Dans le *Précis de Microscopie* de LANGERON (Paris, 1934, p. 974), nous retrouvons un tableau leucocytaire à 8 classes où le groupe de neutrophiles est divisé en : 1° Myélocytes; 2° Métamyélocytes; 3° Neutrophiles à noyau non segmenté, et 4° Neutrophiles à noyau segmenté. Ses chiffres représentent exactement ceux de SCHILLING.

osseuse et, de temps en temps, on en trouve dans le sang circulant. Ils sont un peu plus grands que les cellules mûres. Le protoplasma ressemble au protoplasma des neutrophiles mûrs, mais souvent est coloré en bleu clair. Les granulations ne sont pas achevées, souvent très fortement colorables. Le noyau est en forme de boudin ou de haricot, pas très intensivement colorable, mais nettement divisé en champs, avec nucléoles. « Cette cellule, d'après l'auteur, est en partie identique à celle que PAPPENHEIM appelle méta-myélocyte dont elle n'a pas été très rigoureusement délimitée. C'est pour cette raison que nous substituons dans le schéma, au terme « formes jeunes » le terme méta-myélocytes, pour éviter les confusions.

Les bâtonnets sont des neutrophiles non segmentés avec un noyau en forme de T, de V, de U, et une structure très nette sans nucléole. Ici, il faut ajouter les bâtonnets dégénératifs qui ne se trouvent pas dans le sang normal. Ce sont des cellules neutrophiles adultes en forme de bâtonnets qui, par des troubles dégénératifs, arrivent à la maturation sans subir de segmentation. Leur noyau a une forme de ruban étroit, souvent bizarrement tordu, hyperchromique et pyknotique. Ceci les différencie des neutrophiles normaux à noyau en bâtonnets et de formes dites « jeunes ».

En ce qui concerne le dénombrement total des leucocytes, d'après SCHILLING, la détermination exacte peut être remplacée par une appréciation sommaire en examinant un frottis coloré avec un faible grossissement. Lorsqu'on a une longue expérience on marque simplement : nombre total de leucocytes : augmenté, normal ou diminué.

Disons quelques mots de la goutte épaisse rendue transparente par déshémoglobinisation et colorée, qui fait partie de l'hémogramme. C'est, proprement dit, la goutte épaisse de Roland Ross vulgarisée par SCHILLING et d'autres encore. Elle est recommandée pour la recherche de parasites, des éosinophiles, et des hématies basophiles. Ces dernières apparaissent parmi les leucocytes corps sombres dans ces conditions, comme des ombres bleues en petits filaments et ne sont rien autre que des restes des érythrocytes polychromes. Fins et réguliers dans la polychromacie normale, ces filaments sont d'aspect déchiré, ramassé et en forme de points dans les troubles toxiques (SCHILLING).

Modifications dans la proportion des différentes variétés des neutrophiles

Quand on étudie l'image normale du sang, (voir schéma de SCHILLING), on voit que le groupe des neutrophiles ne contient ni myélocytes ni de méta-myélocytes. Les bâtonnets étant peu nombreux

(4 %) l'immense majorité des neutrophiles est représentée par les segmentés. Ce groupement peut se trouver modifié et on distingue, d'après SCHILLING :

1^o Une déviation *régénérative* des neutrophiles à *gauche*, généralement avec une augmentation du nombre total des leucocytes. Cette déviation se traduit par une augmentation de bâtonnets, par l'apparition de « formes jeunes », puis, dans la phase la plus avancée, de myélocytes.

D'après l'intensité du déplacement du noyau, on distingue trois cas :

a) *Simple régénération* : augmentation des bâtonnets, apparition de quelques « formes jeunes »;

b) *Forté régénération* : augmentation de « formes jeunes », apparition de quelques rares myélocytes;

c) *Régénération hyperplastique* : présence des formes jeunes atypiques : myéloblastes, promyélocytes. C'est une aggravation du tableau précédent.

Le déplacement du noyau peut être dû :

a) A une grande usure de neutrophiles d'où l'augmentation de l'activité de la régénération dans la moelle osseuse;

b) A ce fait que l'aptitude des neutrophiles à mûrir dans la moelle des os fait défaut;

c) A une hyperproduction des éléments qui ne s'accompagne pas d'une usure analogue (tableau leucémique).

2^o Une déviation *dégénérative* des neutrophiles à *gauche*, avec un nombre total généralement bas (ne correspondant pas à la théorie d'ARNETH).

Cette déviation se manifeste à la fois par l'apparition de bâtonnets normaux et surtout dégénératifs, souvent à un pourcentage très élevé et sans myélocytes ni métamyélocytes. C'est l'expression d'un fonctionnement défectueux de la leucopoïèse neutrophile, ou primaire, ou secondaire à une phase d'irritation. L'influence dégénérative conduit à une diminution de la formation centrale, et à une destruction relativement augmentée. Par conséquent, le nombre périphérique des cellules diminue, mais la déviation augmente sous la forme d'une déformation structurale.

3^o Déviation du cadre des neutrophiles à *droite*. Quelquefois, on trouve une augmentation des neutrophiles segmentés à nombreux lobules qui caractérise cette déviation.

A propos de la déviation des neutrophiles, SCHILLING dit que celle-ci qui complète bien souvent le diagnostic clinique, lui est souvent supérieur en précision et en détail.

Tels sont, sommairement exposés, les principes de la méthode

que nous avons suivie en ce qui concerne la formule leucocytaire.

Arrêtons-nous maintenant sur quelques questions purement techniques, nécessaires pour dresser une formule leucocytaire. Supposons que les conditions de la prise de sang soient convenables, que l'étalement, la dessiccation et la coloration des lames ne laissent rien à désirer. Pour cette dernière, nous employons le May-Grünwald, combiné au Giemsa, que nous considérons comme la meilleure technique.

Ceci dit, comment procédera-t-on pour examiner la préparation, combien de globules faut-il compter?

RIEUX recommande de parcourir la plus grande partie de l'étalement et en particulier le début, la fin et les bords de la préparation.

D'après le procédé décrit dans le livre de SCHILLING, on laisse de côté le début, la fin et même les bords du milieu de l'étalement et on choisit quatre champs au bord : deux d'un côté et deux de l'autre, face à face, entre les parties exclues de l'investigation.

Personnellement, nous évitons les extrémités, mais ensuite, nous continuons à décrire des méandres sur tout le bord restant des deux côtés.

Pour le nombre des globules à compter, les auteurs ne sont pas d'accord.

NEYRAC, à l'appui de considérations mathématiques, arrive à la conclusion que, pour avoir quelque valeur, le nombre des leucocytes comptés doit atteindre 400 pour les cas ordinaires et, pour les cas délicats, 900. Un grand nombre d'auteurs comptent 400 à 500 globules JOLLY, RIEUX. Nous avons établi notre statistique en comptant 500 globules.

Le mode de notation n'est pas à négliger. En général, sur une feuille de papier divisée en colonnes portant en tête chaque variété leucocytaire, on inscrit par un trait, à l'endroit qui lui convient, chaque leucocyte rencontré; on additionne et on établit la formule. Des tableaux se trouvent dans le commerce sous forme de feuilles imprimées ou de timbre en caoutchouc (Allemagne). Nous possédons même un tableau de SCHILLING sur carton, portant en couleur tous les globules blancs et leur pourcentage normal; il est couvert d'un verre, mat dans toute l'étendue, sauf à gauche où une partie transparente permet de voir les variétés leucocytaires en couleur. La partie mate, mouillée, devient transparente, mais une fois sèche, redevient demi-transparente. C'est en somme un tableau encadré portant brièvement toutes les indications nécessaires depuis l'étalement. On inscrit les traits sur le verre et on efface ensuite avec une éponge. Ce tableau peut donc servir à l'infini. Mais c'est un bon modèle didactique plutôt que pratique, pour un travail courant de laboratoire. Quand on est réduit à

soi-même et qu'il faut compter plusieurs centaines de lames, il est préférable d'employer un autre moyen.

SEGUIN et MATHIS, en 1910, ont proposé un procédé simple et commode. Dans une boîte, on prépare 500 perles de verre (ou haricots, pois, etc...) et des boîtes vides correspondant au nombre de variétés leucocytaires. Le travail est exécuté par deux personnes. L'une nomme une par une les variétés rencontrées de leucocytes, tandis que l'aide met chaque fois une perle dans la boîte qui lui convient. Il ne reste, quand les perles sont épuisées, qu'à compter le contenu de chaque boîte, sauf une, qui contient le plus de perles. Ensuite, on divise par 5 pour établir le pourcentage.

Nous avons adopté le principe de cette méthode en l'appropriant à une seule personne. Nous avons fait construire une seule boîte de 30×25 centimètres $\times$ 6 cm. de haut. Nous avons divisé l'intérieur de la boîte en neuf compartiments : un grand pouvant contenir cinquante haricots, les huit autres, d'une contenance différente, portent chacun un nom de groupe du tableau.

Grâce à ce petit perfectionnement on se dispense d'un aide.

Voici la reproduction photographique de notre boîte



FIG. 2.

7^e NUMÉRATION DE PLAQUETTES (1).

Il y a lieu de parler ici du prélèvement et de la numération proprement dite du troisième élément figuré du sang.

Nous avons l'habitude d'effectuer le prélèvement du sang chez l'homme à jeun par ponction de la veine du pli du coude. Dans nos expériences chez le lapin nous avons effectué la prise par ponction de la veine marginale dans le sens contraire du courant sanguin, l'oreille étant épilée ou rasée. Pour cela nous nous sommes servi d'une petite seringue à tuberculine (1-2 c. c.) munie d'une courte aiguille et à moitié remplie du liquide préconisé par AYNARD, légèrement teinté par le bleu de crésyl.

L'aiguille introduite dans la veine, nous prenons la précaution d'éviter le contact du bout de celle-ci avec la paroi du vaisseau et nous aspirons rapidement une petite quantité arbitraire de sang. Avec la pratique on arrive à effectuer une dilution convenable, qui toutefois doit être au plus de 1/200 (quand on se sert du compte-globules de Malassez). Si on la juge trop concentrée on aspire dans la seringue une nouvelle quantité du même liquide. Inutile de souligner que le liquide de dilution doit être exempt de toute poussière et souvent renouvelé. Nous le filtrons chaque fois avant l'usage. Aiguille, seringue et compte-globules doivent être rigoureusement propres.

Après avoir enlevé l'aiguille, nous procédons à un brassage soigné du mélange en retournant la seringue à plusieurs reprises en sens inverse, en ayant soin de laisser une petite bulle d'air pour faciliter le brassage. Nous déposons une toute petite goutte sur le plateau du compte-globules en prenant les mêmes précautions qui ont été décrites à propos des globules rouges.

Avant de compter, nous attendons de vingt à trente minutes. Mais même après ce délai, la sédimentation n'est pas complète, un certain nombre de plaquettes surnageant. On est donc obligé pendant tout le temps de la numération de faire marcher continuellement la vis micrométrique. Les plaquettes déposées sont rondes, 3-4 fois plus petites que le globule rouge, réfringantes et légèrement bleutées, même si on ne fait pas usage du bleu de crésyl. Quelquefois elles apparaissent comme des ombres à peine visibles. Par moment certaines plaquettes sédimentées se mettent de nouveau à surnager. Les pla-

(1) Les synonymes les plus courants du troisième élément figuré du sang sont les suivants:
Globulin (DONNÉ).
Hématoblaste (HAYEM).
Plaquette (BIZZAZERO).
Thrombocyte (DEKHUYZEN).

quettes surnageant ont très souvent la forme d'un court bâtonnet ou d'un ovale suivant la position qu'elles occupent. Mais il existe des spécimens de très petites dimensions dont il est difficile de décrire la forme. Ces derniers sont surtout nombreux lors des fortes régénérations du sang, au moins chez le lapin.

Les plaquettes surnageant sont animées d'un mouvement perpétuel d'oscillations avec une trajectoire quelquefois assez longue. Un certain nombre d'entre elles très probablement ne se dépose jamais, d'où une grande difficulté pour la numération. Pour cette dernière nous comptons rapidement dans dix grands carrés du compte-globules de Malassez les globules rouges et les plaquettes et nous établissons le rapport : *hématies* hématoblastes. Connaissant, par une numération préalable, le nombre des globules rouges par millimètre cube il est facile par une simple règle de trois de trouver le nombre *absolu* de plaquettes par millimètre cube.

IV

MODIFICATION DU SANG DANS L'ANÉMIE EXPÉRIMENTALE

Pour provoquer chez l'animal expérimentalement une anémie en vue d'étudier la réparation du sang, on a souvent recours :

1^o Aux substances toxiques pour le sang telles que phénylhydrazine, saponine, toluidènediamine, pyrogallol, etc., que l'on injecte soit sous la peau, soit par voie intraveineuse;

2^o Aux hémorragies, c'est-à-dire à la saignée.

Les anémies obtenues par intoxication sont rapides et profondes et rappellent les cas pathologiques analogues, observés en clinique. Par ce procédé, on peut provoquer avec une facilité relative, une myélopoïèse extra-médullaire, c'est-à-dire dans les différents organes de l'animal adulte. Cette méthode a pour but de suivre les différentes phases de la genèse des éléments myéloïdes et d'étudier les correlations entre les tissus myéloïde et lymphoïde, questions qui n'entrent pas dans le cadre du présent travail.

Par la simple saignée la myélopoïèse ectopique s'obtient plus difficilement. Par contre la réparation du sang par ce moyen se rapproche davantage du mécanisme physiologique de la régénération sanguine. C'est pour cette raison que nous avons eu recours, dans nos nombreuses expériences, aux saignées. Les résultats nous serviront de base pour la rédaction de ce chapitre.

La régénération du sang dans l'anémie expérimentale post-hémorragique (1).

Après une saignée importante unique et non mortelle chez un animal, le lapin par exemple, on constate deux ordres de faits en exa-

(1) Voir sur cette question : Th. THÉODORIDÈS, *Thèse de la Faculté des Sciences de Paris* 1931.

minant méthodiquement son sang depuis le début de la saignée jusqu'au retour à l'état normal (1).

A. — MODIFICATIONS QUANTITATIVES.

Dans les premières vingt-quatre heures après la saignée, ce qui frappe surtout, ce sont les perturbations numériques.

Étant donné qu'après l'hémorragie provoquée, l'équilibre normal plasma-globules est rompu par le fait que le sang prélevé est remplacé principalement par le liquide tissulaire, on constate immédiatement après la saignée et à cause de cette dilution, une diminution de tous les éléments figurés du sang et un abaissement du taux de l'hémoglobine, qui sont d'autant plus importants que la saignée a été plus considérable.

Notons tout d'abord que les globules blancs, pendant les premières minutes, diminuent proportionnellement d'une manière plus marquée que les hématies. Le phénomène a été expliqué depuis 1908 par les expériences de CAMUS et PAGNIEZ qui ont montré que la chute plus considérable des leucocytes (des polymorphonucléaires) est due à l'abaissement de la tension artérielle qui favorise la rétention de ces éléments dans l'arbre circulatoire. Mais cette chute des leucocytes, qui peut aller, selon l'importance de la saignée, jusqu'à une véritable leucopénie, chute très temporaire, est remplacée presque aussitôt par une leucocytose parfois très élevée. En même temps que ces variations numériques, on voit un remaniement dans la composition de la formule leucocytaire.

Voici à titre d'exemple un extrait d'une de nos expériences chez le lapin concernant les modifications précoces du nombre des leucocytes et celles des deux principaux groupes de la formule leucocytaire.

	Leucocytes par mmc.	Pseudo-eosinophiles par mmc.	Lymphocytes par mmc.
Avant la saignée.	7.960	3.166	4.027,76
15 minutes après.	5.280	2.925	2.112,0
2 heures après.	12.800	9.523,2	2.201,6
6 heures après.	19.280	15.848,16	2.197,92
24 heures après.	17.520	7.884	7.008,0

(1) Nous étudions ici seulement les modifications morphologiques du sang.

En ce qui concerne les globules rouges et l'hémoglobine, leur chute est rapide et atteint environ les neuf-dixième de la valeur totale de l'abaissement pendant les cinq ou six premières heures après la saignée. Ensuite, la diminution continue encore, mais très lentement pour s'arrêter chez le lapin généralement au bout de vingt-quatre-quarante-huit heures. On assiste alors à un début de réparation des globules rouges et de l'hémoglobine dont les courbes, parallèles au début, se dissocient légèrement lors de la convalescence, à cause de la régénération plus laborieuse du pigment respiratoire. Cette lenteur de l'élaboration de l'hémoglobine sur la multiplication cellulaire est plus manifeste après les saignées répétées, phénomène qui a été vu il y a longtemps par HAYEM.

D'une façon générale, on éprouve de grandes difficultés pour abaisser chez le lapin, avec une saignée unique, le chiffre des érythrocytes, au-dessous de 50 % du nombre initial. L'hémoglobine subit, à quelques exceptions près une diminution proportionnellement égale.

Par des saignées répétées et rapprochées, chez le lapin comme chez le chien, en prélevant une quantité de sang considérable, nous n'avons pas pu faire tomber le nombre de globules rouges à un million et nous n'avons pas réussi non plus à établir une anémie persistante, comme on en voit en clinique. Dès que nous avons arrêté les saignées même dans les cas les plus graves, les hématies et l'hémoglobine sont remontrées spontanément. Si nous n'avons pas réussi à abaisser le nombre des hématies à un niveau extrême, tel qu'on l'observe en clinique, nous avons pu, par contre, réduire l'hémoglobine à un taux très bas atteignant parfois jusqu'à 2 grammes pour 100 cc. de sang. Comme la régénération du pigment respiratoire au cours de l'expérience n'est pas parallèle à la multiplication cellulaire, il en résulte une valeur globulaire très basse.

Les modifications numériques des plaquettes sont également importantes. Vingt-quatre heures après la saignée leur nombre est encore fortement diminué. Quatre à cinq jours plus tard leur chiffre augmente rapidement de sorte qu'à ce moment les plaquettes numériquement ont doublé et même triplé par rapport à la normale. Ensuite leur nombre diminue, mais la plupart du temps elles restent néanmoins très longtemps au-dessus de la normale au cours de la convalescence, avec des oscillations irrégulières.

B. — MODIFICATIONS QUALITATIVES.

Anisocytose, Polychromasie.

Les signes de l'excitation subie par des organes hématopoïétiques à la suite de la soustraction sanguine sont généralement accessibles à l'étude déjà vingt-quatre heures après une hémorragie importante, mais mieux encore un ou deux jours plus tard. Un examen attentif d'une lame convenablement colorée décèle à partir de ce moment,

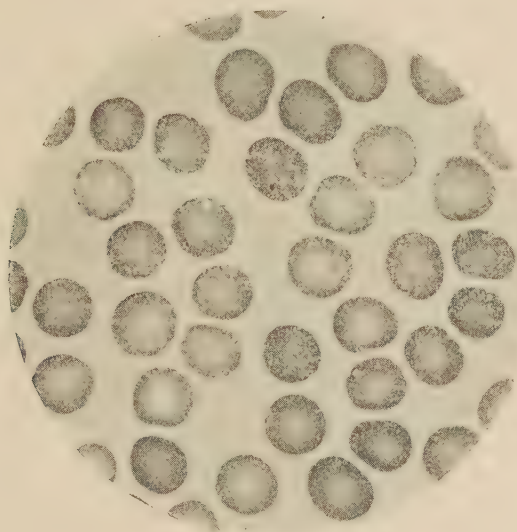


FIG. 3. — Sang normal du Lapin.

chez le chien, mais surtout chez le lapin, une double modification qui a trait au volume des hématies (anisocytose) et à leur colorabilité (polychromasie ou polychromatophilie).

Ainsi on est frappé d'abord par l'apparition, parmi les hématies ordinaires et oxyphiles, de globules rouges dont les dimensions sont plus grandes (au-dessus de 9 μ .). La plupart sont colorés en mauve, teinte intermédiaire entre une coloration franchement rouge et franchement bleue. D'autres spécimens se colorent plus ou moins en bleu. De cette manière, il existe dans la préparation une gamme de couleurs allant depuis le rouge jusqu'au bleu. Cette double affinité de ces cellules pour les colorants acides et basiques à la fois est à la base de la

polychromasie de Gabritschewsky. Tout le monde est d'accord aujourd'hui, malgré ce qu'a dit ENRIEHL, pour admettre qu'il s'agit là d'un phénomène banal et régulier de la régénération et non d'une dégénérescence, d'une nécrose du stroma du globule. Au fur et à mesure que ces globules mûrissent, ils s'enrichissent en hémoglobine sans devenir cependant hyperchromes. C'est ce qui porte à croire que les globules rouges polychromatophiles sont des globules rouges jeunes. C'est aussi parce que ces éléments sont jeunes qu'on explique l'augmentation du volume de ces cellules, et non pas parce qu'il y a hydré-

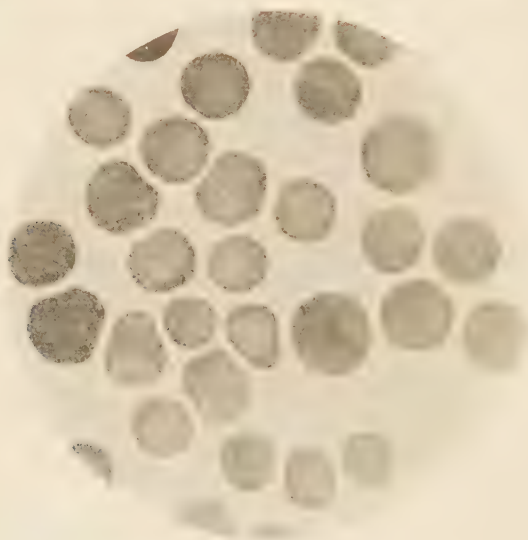


FIG. 4. — Anisocytose expérimentale (Lapin).

mie. Il faut se rappeler que les jeunes éléments sanguins sont en général plus volumineux que les cellules parvenues à maturité.

Dans nos cas, l'apparition de ces grandes cellules atteint son maximum quatre à six jours après la saignée, plus vite chez le lapin que chez le chien. Le phénomène est aussi plus prononcé chez le premier que chez le second. Par l'arrivée de ces jeunes globules rouges volumineux et nombreux, le diamètre moyen s'élève. D'après WILLEBRAND, cette augmentation après la saignée serait de 0,46 chez le lapin et de 0,22 chez le chien.

Au moment culminant de la réaction myéloïde surtout, les poussées intenses de régénération médullaire donnent lieu à la mise en circulation d'éléments de grosseur encore plus inégale. On trouve des modi-

fications du volume des hématies dans les deux sens : à côté de grandes cellules, on trouve de petits globules rouges, de véritables microcytes qui étaient rares au début. Nous pouvons donc distinguer dans l'anisocytose deux phases : celle du début où prédominent les macrocytes (1) (macrocytose); dans les phases plus tardives, avec l'accroissement du nombre des macrocytes, les microcytes (2) deviennent plus nombreux (macro-microcytose). Ce phénomène « diminutif » ou « élassotique » pendant l'acmé de la réaction myéloïde, s'étend à la série rouge avec ou sans noyaux, comme aussi à la série blanche. Nous en parlerons plus loin.

A propos de l'anisocytose au cours de la convalescence, voici ce que dit MALASSEZ : « J'ai suivi la réparation de ces lésions dans un cas d'anémie post-hémorragique : au fur et à mesure que le nombre des globules revenait vers la normale, la proportion des globules rouges moyens redevenait progressivement plus grande; tandis que celle des petits et des gros diminuait d'autant. La courbe de pourcentage présentait par suite une base de moins en moins large, un sommet de plus en plus élevé et pointu » (MALASSEZ, exposé de titres).

Les grandes hématies polychromes dont nous venons de parler et qui se retrouvent chez l'homme pendant la régénération sanguine, ont été appelées « macrocytes ». Dans la littérature hématologique, on confond souvent le terme macrocyte avec un terme similaire : « mégaloocyte », nom donné par EHRLICH aux grandes cellules hyperchromes qui sont à la base, comme on sait, du diagnostic de l'anémie pernicieuse de BIERMER. Dans les deux cas, leur taille dépasse les dimensions des hématies ordinaires. Ce qui les différencie, c'est le fait que les cellules appelées macrocytes se présentent comme des éléments le plus souvent jeunes et par conséquent polychromes, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas leur charge d'hémoglobine complète et comme tels peuvent contenir des restes nucléaires, de la substance granulo-filamenteuse. Lorsque ces cellules deviennent adultes elles ne présentent pas d'hyperchromie; elles évoluent vers les normocytes.

Les mégaloocytes sont des cellules arrivées à leur maturité, mais qui ont conservé une dimension supérieure à celle des hématies ordinaires. Elles sont surchargées d'hémoglobine. Comme on sait, le mégaloocyte est l'aboutissant du mégalo-blaste.

Dans nos expériences nous n'avons pas trouvé de mégaloocytes même dans la période grave d'anémie.

(1) Ils proviennent de volumineux normoblastes jeunes qu'on appelle macroblastés (NÉGELI).

(2) On en distingue deux variétés : les unes (4-5 μ) sont les vraies microcytes provenant des microblastés; les autres (2 μ ou moins) sont très probablement des simples débris cellulaires d'où leur nom « Schistocytes ».

Poikilocytose.

En même temps des formes irrégulières apparaissent plus abondantes et de dimensions différentes : pyriformes, en raquette, en massue, etc. Nous avons observé chez le lapin cette poikilocytose

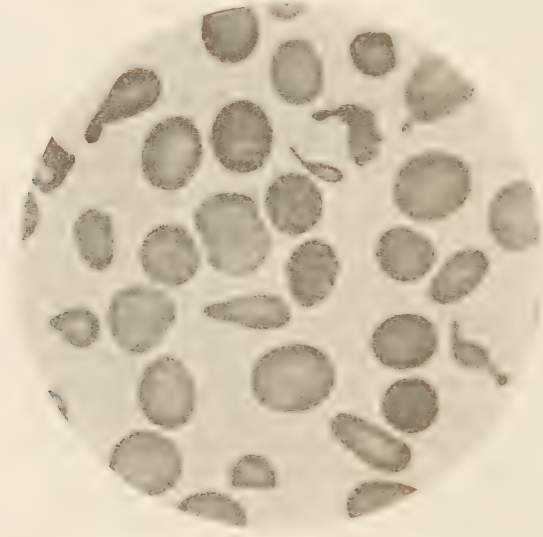


FIG. 5. — *Poikilocytose avec anisocytose d'un cas pathologique (Femme).*

comme réaction nette; chez le chien on trouve plutôt des poikilocytes isolés. Chez l'homme, nous avons vu une poikilocytose très accentuée pendant la régénération dans un cas d'anémie perniciieuse d'origine paludéenne dont il sera question plus loin. Voir ci-dessus la photographie d'une préparation personnelle.

Réticulocytes et Réticulocytose.

Nos frottis, pour l'étude qui précède, ont été colorés après fixation. Mais nous avons suivi le processus érythroblastique d'une autre manière, en employant la coloration dite « vitale » ou « post-vitale », ou encore « supra-vitale » des Allemands. Ces deux derniers termes conviennent mieux pour l'étude qui nous concerne, le premier ayant trait

à la coloration des tissus encore reliés à l'animal vivant; cette méthode consiste à colorer une lame *non préalablement fixée* par un colorant basique. Dans cette condition, absolument indispensable pour obtenir le résultat, on peut déceler dans un pourcentage des hématies, une substance incluse qui dessine en général un réticulum granulé. Ce sont précisément ces globules, qui, appelés autrefois hématies à granulation vitale, granuleuses, granulo-filamenteuses, réticulo-filamenteuses, granulo-réticulo-filamenteuses, ont été der-

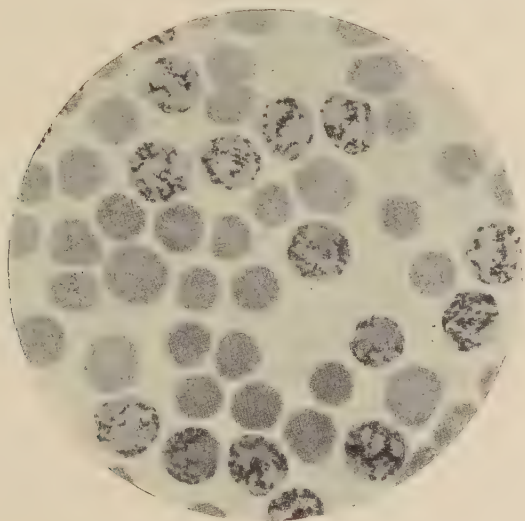


FIG. 6. — *Réticulocytose expérimentale (Lapin).*

nièrement décrits par les américains sous le nom de réticulocytes.

Il ne faut confondre les réticulocytes, ni avec les hématies portant des restes nucléaires, ni avec les hématies à granulations basophiles dites encore « ponctuées » décelées après fixation de la préparation.

L'immense majorité des auteurs voient dans les globules granulo-filamenteux, de jeunes hématies.

Dans nos expériences personnelles, après une saignée unique, l'apparition de nombreuses cellules réticulo-filamenteuses se produit avec une certaine brusquerie entre le 4^e et le 6^e jour après la saignée, chez le lapin plus vite que chez le chien. Les courbes dessinent une sorte d'obélisque ou de clocher, avec une montée et une descente rapides. Leur proportion peut atteindre le chiffre de 20 % du nombre total des

hématies. Après des saignées répétées et sévères, ce pourcentage peut facilement atteindre le double.

Nous concluons que les hématies granulo-filamenteuses sont des hématies jeunes, immatures, une forme de transition entre les globules rouges nucléés et les hématies arrivées à leur maturité, dont la substance granuleuse est inversement proportionnelle à leur degré de maturité. Leur apparition précoce et en grand nombre est un élément certain pour l'appréciation de la réaction médullaire érythropoïétique.

La recherche des hématies réticulo-filamenteuses est plus sûre que la recherche des globules rouges polychromatophiles, dont les nuances graduelles vers l'oxyphilie présentent une certaine difficulté à apprécier, pendant la numération.

Un mot encore sur les relations numériques des cellules polychromatophiles et des réticulocytes. En général quand la coloration supravitale relève de nombreuses hématies à substance granulo-filamenteuse, on trouve sur des préparations fixées et colorées beaucoup de cellules polychromes, mais leur pourcentage n'est pas exactement le même pour chacune des variétés. Le taux des réticulocytes est toujours un peu plus élevé que celui des polychromocytes. La raison réside principalement dans le fait qu'il est difficile de déterminer d'une manière très précise le nombre des polychromocytes eu égard au grand nombre de nuances de transition entre ces dernières et les hématies normalement colorées.

Passons maintenant à l'observation des hématies granulo-filamenteuses en clinique. Remarquons d'abord que « toute déglobulisation, quelle qu'en soit la cause, peut être suivie de l'apparition dans le sang des hématies granulées » (BRULÉ).

Avec l'introduction de la méthode dite de WHIPPLE, principalement dans le traitement des anémies pernicieuses, les travaux américains, en particulier ceux de MINOT et MURPHY, ont mis en évidence la valeur de la « crise réticulocytaire » comme signe précoce de la réaction des organes hématopoïétiques.

Dans ces cas, l'importance de la « crise » dépend de deux conditions : 1^o du degré de l'anémie; 2^o de la quantité de foie ingérée. Ainsi, MINOT et MURPHY disent : « L'augmentation des réticulocytes est d'autant moindre que les globules rouges sont en plus grand nombre. Si le nombre des globules rouges atteint ou dépasse trois millions, celui des réticulocytes s'élève assez peu ou même pas du tout. Au contraire, quand le nombre des globules rouges est inférieur à un million, les réticulocytes peuvent s'élever à un taux de 40 % et même plus ». De plus, on sait que la crise réticulocytaire ne peut pas être provoquée en administrant du foie à une personne normale. Les réticulocytes d'après

les mêmes auteurs commencent à augmenter de trois à sept jours après qu'on a commencé le traitement.

Tous ces faits démontrent que la réaction des hématies réticulo-filamenteuses pendant la cure de foie se fait de la même manière que dans l'anémie post-hémorragique expérimentale. Dans les deux cas, l'intensité de la réaction dépend du degré de l'anémie. Elle est précédée d'une période latente et apparaît en général avec une certaine brusquerie. Les courbes des réticulocytes dans les deux cas sont superposables. Une différence réside dans ce fait : dans l'anémie expérimentale, l'organisme anémié fait réapparaître cette réaction sous la seule condition qu'il y a anémie, sans apport d'un matériel du dehors. Dans le cas d'anémie pernicieuse, il y a absence de quelque chose et les réticulocytes n'apparaissent que quand on apporte à l'organisme un matériel convenable, en l'espèce le foie, le rein...

Dans nos expériences où nous avons fait des saignées répétées, nous n'avons vu de granulations basophiles ni dans les érythrocytes, ni dans le protoplasme des normoblastes. Au contraire, dans un cas de saignée unique (40 grammes de sang) faite chez un lapin, nous avons vu au cours de la période de convalescence, dans le sang périphérique, des normoblastes portant dans le cytoplasme quelques granulations bleues. D'autres auteurs (BLUMENTHAL et MORAVITZ, SKORNJAKOFF) en se servant de saignées répétées, ont été plus heureux que nous à ce point de vue.

Globules rouges nucléés; restes nucléaires (corps de Jolly).

Après la saignée expérimentale, on voit apparaître dans le sang périphérique des globules rouges à noyau. Leur apparition rapide en grand nombre constitue, comme on sait, la réaction normoblastique ou la « crise sanguine » (« Blutkrise » V. NOORDEN).

Nous étudierons ici ce phénomène après une saignée unique et après des saignées répétées.

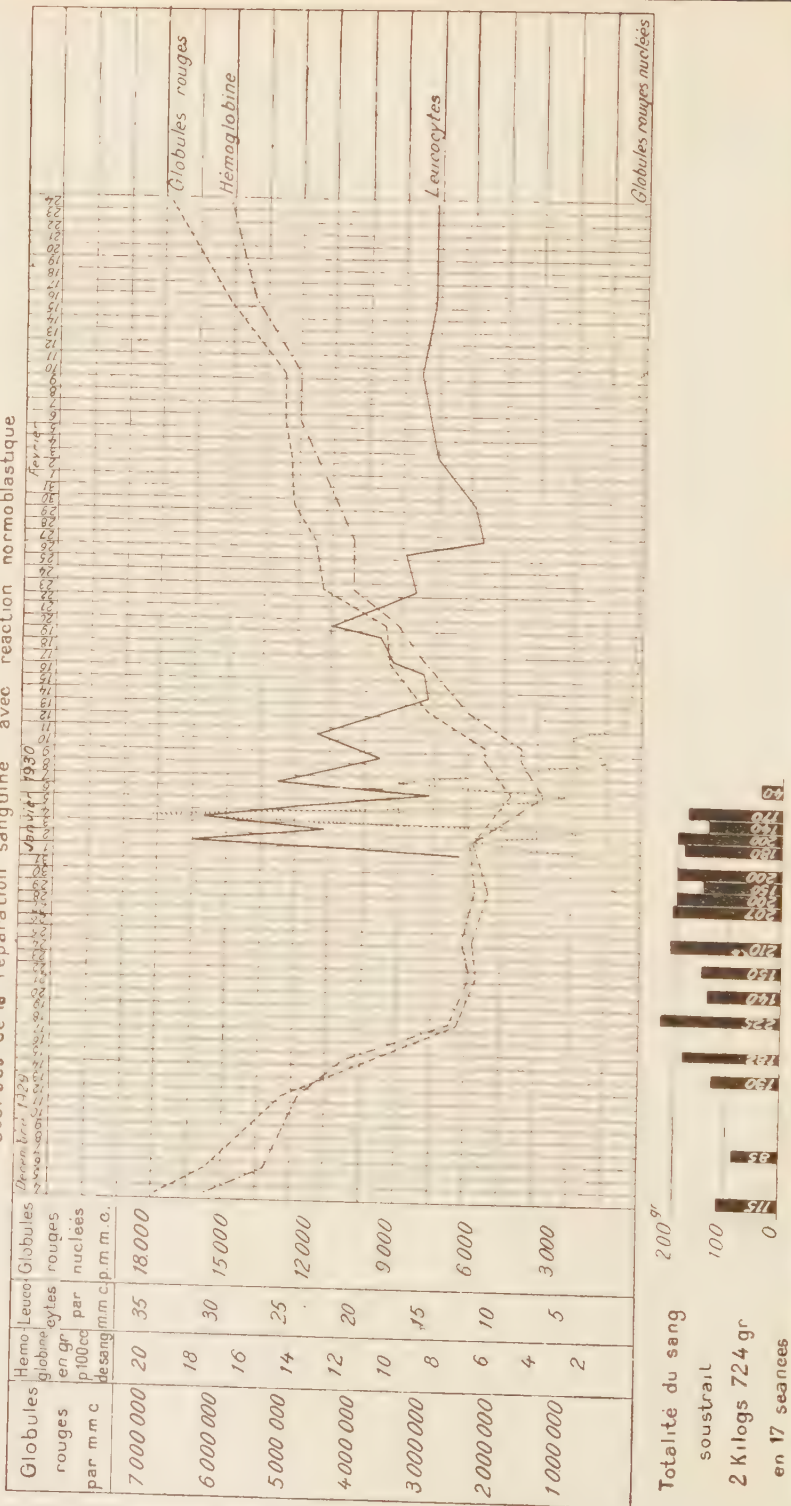
Nos deux espèces d'animaux (lapin, chien) peuvent présenter dans leur sang périphérique ces éléments dans les conditions normales à un pourcentage faible. Dans ces cas, après la saignée, leur nombre subit simplement une augmentation.

En général les globules à noyau sont peu nombreux après une saignée unique même assez importante. Dans nos expériences, chez le lapin, après la saignée allant de 1,49 % à 1,85 % du poids du corps, leur nombre variait de 80 à 104 par millimètre cube.

Les résultats sont tout à fait différents si l'on fait des saignées répé-

Chien C. 10 Kilogs.

Courbes de la réparation sanguine avec réaction normoblastique



tées. Ainsi, chez un lapin, après avoir retiré 610 grammes de sang en seize séances nous avons compté 6259 hématies nucléées par millimètre cube (1). Chez un chien auquel nous avons enlevé 5.410 grammes de sang en dix-neuf séances, nous avons trouvé un maximum de 12.225 globules rouges à noyau par millimètre cube (voir courbes à la fin de notre thèse); chez un autre : 18.229 après une saignée de 2724 grammes de sang en dix-sept séances (voir fig. 7). Ce niveau

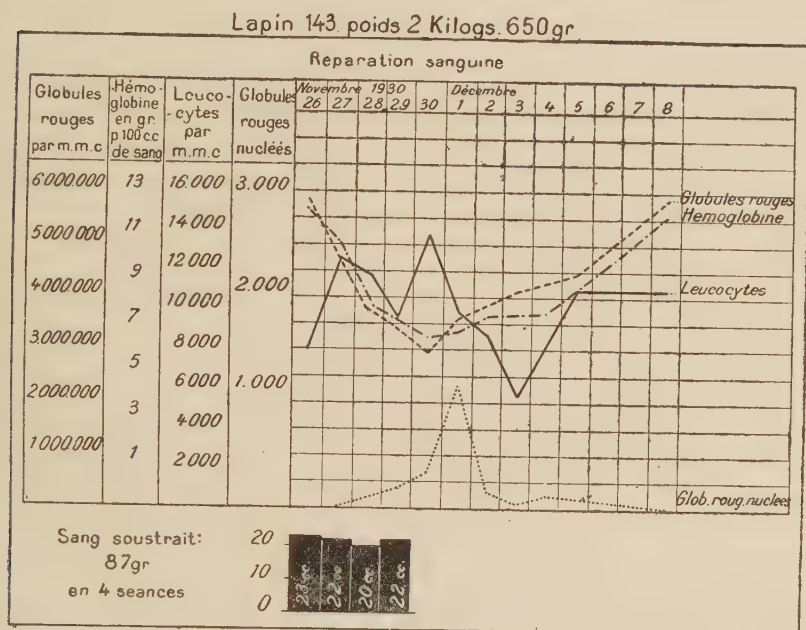


FIG. 8. — Réaction normoblastique chez le lapin après des saignées répétées.

élevé est en général de très courte durée : un à deux jours; puis on assiste à une chute aussi rapide qu'était la montée.

Les globules rouges nucléés apparaissent après une série de sous-tractions sanguines et forment des courbes en obélisque ou en clocher. Leur courbe avec la répétition des saignées et la progression de l'anémie a un aspect analogue à celui d'un graphique de température

(1) Nous attirons l'attention sur une cause d'erreur possible pendant la crise sanguine qui concerne la détermination du nombre absolu des leucocytes et des normoblastes. Lors d'une réaction médullaire forte avec beaucoup de normoblastes dans le sang circulant, la numération des globules blancs dans le compte-globule est faussée par la présence des globules rouges nucléés. Le chiffre trouvé représente la somme totale des cellules nucléées de la série blanche et rouge. Pour établir le pourcentage qui revient respectivement à chaque variété, il faut trouver leur pourcentage respectif sur une lame colorée. Ensuite

rémittente, dont le sommet a tendance à s'élever davantage à chaque nouvelle saignée. Nous avons cependant constaté chez un lapin, que les éléments nucléés de la série rouge après avoir fait leur apparition en grand nombre au début de l'expérience ont tellement diminué ensuite que leur nombre parfois est devenu insignifiant, malgré des saignées répétées et sévères.

On serait tenté de voir dans l'abaissement du taux des normoblastes au cours d'une telle expérience un signe d'épuisement, de fatigue des organes hémopoïétiques. Il en serait ainsi si on se contentait de numération des hématies nucléées. Mais nous avons examiné les lames tous les jours pendant toute la durée de l'expérience. L'image du sang nous a montré une très forte polychromasie malgré l'absence des globules rouges à noyau; l'anisocytose a été très marquée. En plus la coloration « supra-vitale » nous a donné des chiffres très élevés de réticulocytes. Nous étions donc en présence de signes prouvant une forte activité médullaire. Nous croyons pouvoir expliquer l'abaissement du nombre des normoblastes allant parfois jusqu'à la disparition par une caryolyse accélérée, une disparition hâtive du noyau.

Nous arrivons donc à la conclusion suivante :

La présence de globules rouges à noyau dans le sang circulant, quand elle est accompagnée d'une polychromasie, est l'expression d'une activité médullaire. Mais leur absence dans les cas particuliers, comme celui dont nous venons de parler, peut être aussi attribuée à une accélération du phénomène caryolytique dans la cellule rouge nucléée qui devient hématie. Donc le critère de la réaction normoblastique pour la mesure de l'activité médullaire est inconstant. Lorsqu'on ne trouve pas cette réaction, il y a lieu d'effectuer un examen accessoire : la recherche des hématies granulo-filamenteuses qui représentent une réaction aussi très précoce et qui reflètent infailliblement l'état des organes formateurs du sang.

Les globules rouges nucléés vus par nous dans l'anémie post-hémorragique appartenaient tous aux normoblastes. Au début de la réaction normoblastique les jeunes exemplaires de ces erythroblastes, assez volumineux, à cytoplasme basophile, portent un gros noyau à texture grossière, la chromatine se disposant en gros amas. Au moment culminant de la réaction, et surtout vers sa fin, l'aspect de ces hématies nucléées change; leur protoplasma devient de plus en plus oxyphile,

on fait la correction du chiffre trouvé dans le compte-globules. Le nombre approximatif des leucocytes sera évidemment plus petit que le chiffre trouvé primitivement. Sans cette attention on trouve des chiffres absolus énormes, des leucocytes et des globules rouges nucléés.

La même précaution doit être prise quand on compte les leucocytes d'un fœtus, dont le sang est riche en hématies nucléées.

passant par les différents degrés de la polychromasie, leur noyau se condense et ce qui frappe encore, c'est la petitesse de leur dimension survenue progressivement par suite des divisions successives. On a l'impression que l'augmentation de leur nombre s'obtient par une diminution de leur taille. Dans les cas où on voit à ce moment des figures de mitose dans le sang périphérique, ces figures deviennent de plus en plus petites. Le noyau des petits normoblastes est presque noir, entouré d'une mince bordure de protoplasma. On trouve aussi des noyaux libres comme des points noirs.

Dans aucun cas, même dans la période très avancée de l'anémie, nous n'avons trouvé de cellules à noyau rappelant les mégalo blastes; toutes elles aboutissent aux normocytes. Nulle trace de mégalo cytes. Skornjakoff dans ses expériences sur les lapins (saignée), mentionne la présence des mégalo blastes, très discutable à notre avis

Les figures mitotiques dans le sang périphérique, après les saignées même répétées, malgré la présence de cellules à noyau en grand nombre, sont très rares. Nous les avons vues pourtant chez un chien dans la période d'anémie avancée. La figure la plus fréquente est la disposition de filaments chromatinien en couronne équatoriale. Nous n'avons pas rencontré d'hématies portant des anneaux de Cabot.

Le pourcentage des cellules à restes nucléaires (corps de Jolly) est peu élevé pendant ou après des crises sanguines très fortes.

A propos de la présence des hématies à noyau dans le sang périphérique, nous concluons ainsi : l'apparition en grand nombre, dans le sang circulant, de globules rouges nucléés, reflète assurément l'état d'activité de la moelle osseuse, où ils se sont formés, mais ce n'est qu'un des éléments d'appréciation de la réparation, insuffisant pour préjuger du rétablissement certain de l'animal. Nous avons perdu quelques sujets, probablement à cause de la répercussion des saignées répétées sur d'autres organes, malgré une activité médullaire assez forte. Nous avons fait des coupes des principaux organes de ces animaux qui nous serviront pour une étude ultérieure.

L'image histologique du sang, après des saignées répétées et très copieuses, ne ressemble pas à celle de l'anémie pernicieuse. Voici les caractéristiques de celle que nous avons provoquée par les hémorragies : nombre de globules rouges aux environs de 1 million; taux de l'hémoglobine très bas (minimum obtenu : 2 gr. pour 100 c. c. de sang); valeur globulaire par conséquent très basse. Nombre des globulins augmenté. Leucocytose en général très forte avec prédominance de polymorphonucléaires.

Il y a lieu de mentionner ici l'opinion de NÆGELI à propos de l'anémie expérimentale :

« On a souvent trouvé des images de l'érythropoïèse embryonnaire, mais seulement des macroblastes, jamais des mégaloïastes devenant des mégaloïcytes, également jamais la leucopénie caractéristique et le manque de plaquettes ». « Jamais on n'a trouvé l'image d'Ehrlich de l'anémie perniciieuse. Ceci est une preuve manifeste du fait que, dans cette maladie, il existe encore d'autres phénomènes en dehors de la destruction du sang. »

En somme, l'expérimentation nous a appris que l'anisocytose, la poikilocytose et la polychromasie, comme d'ailleurs l'apparition des réticuloïcytes et des globules rouges nucléés, sont des phénomènes banals de la régénération sanguine.

Relations entre leucocytose, réticuloïcytose et plaquetdose.

La saignée porte préjudice à tous les éléments figurés du sang; il est donc naturel que la soustraction sanguine, dont le rôle stimulant

Lap. ♀ 2.360 gr. Saignée par l'oreille et ponction du cœur :
53 gr. = 2.3 du poids du corps.

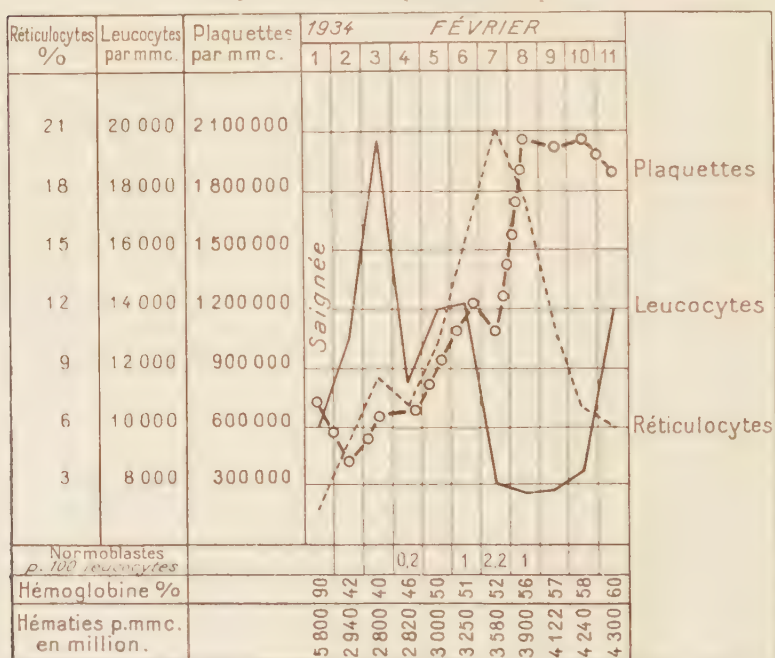


FIG.9.

Lapin ♀ 2.250 gr. Saignée par l'oreille: 45 gr. = 2 p. 100 du poids du corps.

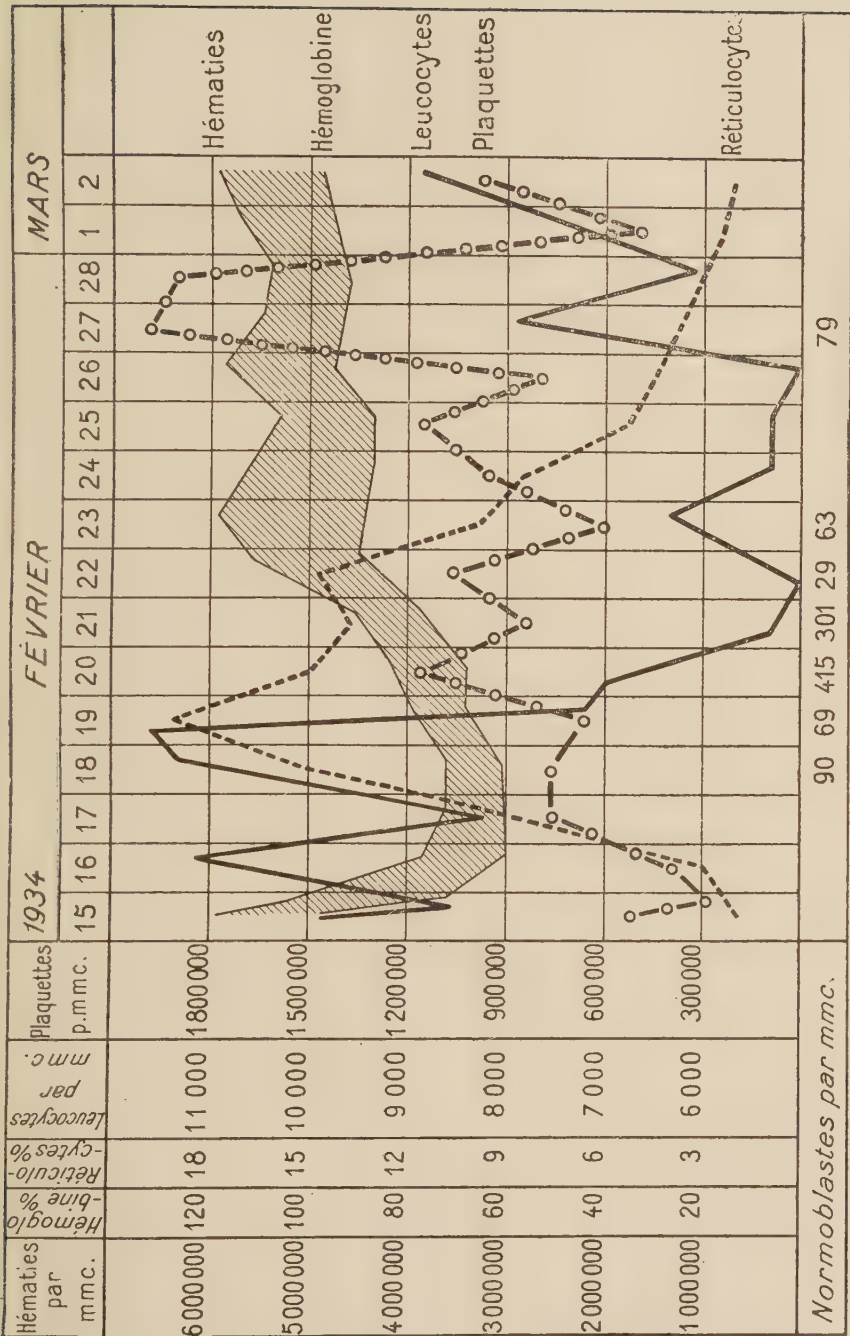


FIG. 10.

(Voir hémogramme de cette expérience pages : 52 et 53)

HÉMOGRAMME

Dates	Hématies par mmc.	Hémoglobine %	Valeur globulaire	Réticulocytes %	Globules rouges p. mmc.	Globules blancs par mmc.	FORMULE LEUCOCYTAIRE							
							Basophiles	Eosinophiles	NEUTROPHILES				Lymphocytes	Monocytes
									Myélocytes	Méta- myélocytes	Bâtonnets	Segmentés		
15. II	5.930.000	97	0,82	1,8	—	9.819	9	1,8	—	2	38	46,2	3	
15. —	3/4 h. après la saignée :													
	5.200.000	69	0,66	—	—	8.500	—	—	—	49	—	—	—	
16. —	3.825.000	60	0,78	3,0	—	11.109	11,4	2	—	2	46	33	3	
17. —	3.640.000	60	0,82	8,7	—	8.200	7,4	2	—	0,2	3	38	46	3,2
18. —	3.642.000	60	0,82	11,8	90	11.280	6	2,2	0,2	—	3,2	36,6	46,8	5
19. —	3.954.510	68	0,86	19,0	62	11.520	6	1,8	—	—	2	35	52,2	3
20. —	4.188.000	69	0,82	11,7	115	6.920	2,4	1,4	—	—	2,2	34,6	51,2	8,2
21. —	4.568.000	77	0,84	11,0	304	6.380	3	0,4	—	—	1	30	59,6	6
22. —	5.500.000	90	0,82	11,7	29	4.880	3,6	0,4	—	—	1	27	60	2
23. —	5.912.000	90	0,76	9,8	63	6.280	6,4	0,2	—	—	1	29,2	61,8	2,4
24. —	5.530.000	87	0,78	8,7	—	5.280	3,6	—	—	—	1	33	60,4	2,0
25. —	5.324.000	87	0,82	5,4	—	5.300	3	0,2	—	—	1,8	2,8	63	4
26. —	5.874.000	93	0,79	1,5	—	4.440	8	—	—	—	1,2	29	59,8	2
27. —	5.472.000	91	0,83	1,5	79	7.880	8	—	—	—	1	39	50	2
28. —	5.354.000	91	0,85	1,0	—	6.540	6	—	—	—	3	60	29	2
1. III	5.682.000	95	0,83	2,3	—	7.580	3,6	0,6	—	—	1,6	30	61,2	3
2. —	5.920.000	97	0,82	2,0	—	7.880	9	1	—	—	3	25,6	58	3,4

* L'hémoglobine dans cette expérience a été dosée avec l'appareil Sahli.

HÉMOGRAMME

FORMULE LEUCOCYTAIRE							
Par millimètre cube							
Basophiles	Éosinophiles	NEUTROPHILES				Lymphocytes	Monocytes
		Myélocytes	Méta-myélocytes	Bâtonnets	Segmentés		
885	177	—	—	197	3.739	4.546	225
		3.936					
							276.850
1.554	222	—	—	222	5.106	3.663	333
		5.328					
623	164	—	16	246	3.116	3.772	262
		3.378					
677	248	—	22	361	4.128	5.279	564
		4.511					
691	207	—	—	230	4.032	6.013	346
		4.262					
166	97	—	—	152	2.394	3.543	567
		2.546					
161	21	—	—	54	1.614	3.206	322
		1.668					
175	19	—	—	48	1.317	3.220	197
		1.365					
339	12	—	—	63	1.833	3.881	150
		1.896					
190	—	—	—	53	1.742	3.189	105
		1.795					
159	11	—	—	95	1.484	3.339	212
		1.579					
355	—	—	—	53	1.287	2.655	89
		1.340					
630	—	—	—	78	3.073	3.940	157
		3.151					
392	—	—	—	196	3.924	1.896	131
		4.120					
272	45	—	—	121	2.274	4.638	227
		2.395					
784	87	—	—	261	2.249	5.057	279
		2.510					
							1.100.000

sur l'hématopoïèse est connu depuis fort longtemps, soit un facteur excitant simultané de trois fonctions de la moëlle : érythropoïétique, leucopoïétique, thrombopoïétique. C'est ce que nous montre l'expérimentation et c'est ce qu'on voit sur les courbes des deux graphiques ci-joints (Fig. 9 et 10). Le synchronisme réactionnel de ces trois fonctions ne diffère que dans les détails.

Il y a d'abord un décalage de la courbe des leucocytes qui précède légèrement les deux autres. Son amplitude peut varier suivant le cas et suivant le mode de la saignée (oreille ou ponction du cœur). Quelquefois il existe deux sommets dans la courbe des leucocytes qui peuvent être égaux ou presque, ou bien le deuxième est sensiblement moins élevé que le premier. Il est probable que la première onde leucocytaire est purement un phénomène de répartition, tandis que la seconde, qui est en tous cas d'une intensité moyenne, quand n'intervient pas l'infection, tient à la néoformation.

Cette leucocytose réparatrice est sans aucun doute d'origine mixte (médullaire et extra-médullaire). L'appareil lymphopoïétique y participant également, surtout chez le lapin à formule pour ainsi dire lymphoïde. Dans notre étude concernant la crise sanguine nous nous sommes limités à son origine médullaire, c'est-à-dire aux globules blancs granuleux.

Après une saignée unique chez le lapin la composition du groupe des granulocytes pseudo-éosinophiles qui correspond à la classe des neutrophiles chez l'homme, subit peu de modifications dans le sens de la déviation nucléaire qui s'arrête en général aux bâtonnets, ces derniers étant peu nombreux.

Les myélocytes et méta-myélocytes sont très rares. Même après des saignées répétées on n'arrive pas à compromettre la granulocytogénèse, jusqu'à créer un tableau comparable à celui des cas cliniques où la leucocytose réparatrice comporte une forte déviation à gauche de l'image neutrophile du sang, comme on le voit dans les graphiques suivants d'un cas personnel (Fig. 11 et 12).

La leucocytose réparatrice est de courte durée, tant dans l'anémie expérimentale qu'en clinique. Elle est remplacée (voir nos courbes) par une hypoleucocytose qui peut atteindre le niveau supérieur d'une leucopenie. Cela arrive à un moment où les réactions thrombo et érythroblastiques sont encore en pleine évolution. On a l'impression que la leucopoïèse médullaire dans ces cas est gênée, étouffée par les deux autres fonctions. Bref, la crise leucocytaire atteint plus rapidement son développement complet et elle disparaît la première.

La réaction érythroblastique qui l'accompagne de près et la suit, a son point culminant dévié à droite; elle a aussi une base plus large.

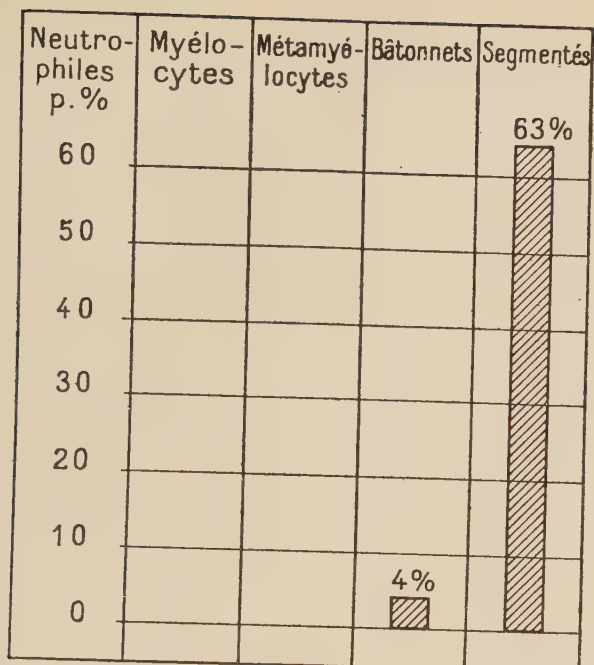


FIG. 11. — Image neutrophile du sang normal.

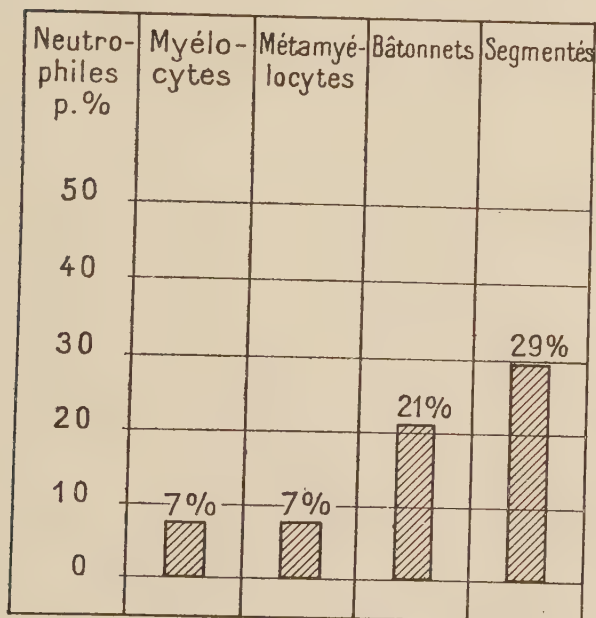


FIG. 12. — Image neutrophile fortement déviée à gauche lors d'une leucocytose réparatrice (Femme).



C'est une réaction complexe que l'on peut apprécier par l'anisocytose, la poïkilocytose, la polychromatocytose, phénomènes qui apparaissent par des crises à la manière des réactions réticulocytaires et normoblastique dont elles sont contemporaines.

Les courbes réticulocytaires obtenues lors de l'expérimentation et en clinique sont tout à fait superposables; elles présentent une montée brusque et rapide et une chute analogue. Quelquefois la partie descendante est plus en pente que la partie ascendante et peut en outre présenter de petites oscillations. La force de cette réaction dépend de certaines conditions : dans l'expérimentation, par la saignée par exemple, de la quantité du sang soustrait; en clinique, du degré de la déglobulisation et de la quantité du principe actif administré, en cas d'une opothérapie hépatique ou gastrique. Il est important de signaler que le niveau culminant de la réaction ne peut être maintenu par aucun moyen pendant longtemps à son taux le plus élevé. Quand on fait des saignées répétées on obtient des courbes qui ont l'allure d'un graphique de température rémittente à grandes oscillations. Le taux des réticulocytes est moins élevé dans les intervalles de ces oscillations. Ceci, pensons-nous, tient au mécanisme de la moelle dont nous parlerons tout à l'heure. La crise réticulocytaire est accompagnée, comme on le voit dans nos courbes, d'une réaction normoblastique d'une intensité faible et qui pour apparaître avec plus de force demande une excitation plus importante, c'est-à-dire une saignée plus forte et surtout plus répétée. Nous avons déjà parlé de cette réaction plus haut.

En clinique nous avons obtenu des courbes réticulocytaires très intéressantes dans quelques cas d'anémie gravidique en employant l'opothérapie hépatique en nature. Nous avons eu également des réponses hématologiques typiques en nous servant d'extrait de foie (injectable et buvable) obligeamment préparé par les laboratoires du D^r DEBAT.

Passons maintenant à la plaquettose post-hémorragique, à la crise hémoblastique de HAYEM qui est la troisième composante de la crise sanguine d'origine médullaire. Après leur chute initiale qui suit de près l'hémorragie, le nombre des plaquettes, comme nous l'avons déjà dit, s'élève rapidement. Il arrive couramment qu'ils doublent de nombre dans la période de réparation; mais ce nombre peut aussi tripler et quadrupler en s'approchant ainsi du chiffre de 2.000.000 par mmc. Ce sommet culminant dans un cas (voir courbe, Fig. 9) est arrivé très près du maxima de deux autres courbes; mais plus retardé que dans les précédentes. Dans une autre expérience (voir Fig. 10) nous l'avons trouvé plus éloigné décrivant une sorte

d'obélisque. En tout cas cette plaquettose, avec des oscillations importantes et irrégulières, a ceci de particulier qu'elle présente une réaction plus étendue et plus durable que les deux autres dont nous avons déjà parlé.

L'augmentation dans le sang périphérique du nombre des plaquettes coïncide avec l'élévation du chiffre des mégacaryocytes dans la moelle des os. Dans ce parallélisme on voit un argument favorable à la théorie de Wright qui fait provenir les plaquettes du cytoplasme des mégacaryocytes, théorie acceptée actuellement par la plupart des hématologistes.

Dans une sorte de testament hématologique, M. le Professeur HAYEM, dont nous regrettons encore la perte et qui fut sans contestation possible un des fondateurs de l'hématologie moderne a émis récemment le vœu qu'il soit fait une étude comparative entre les réticulocytes et les plaquettes. Voici textuellement ce qu'il a dit à ce propos : « Dans les cas où l'on a décrit une crise réticulocytaire, quels sont les rapports qui existent entre les réticulocytes et les hémotoblastes? La crise hémotoblastique est-elle antérieure ou postérieure à la crise réticulocytaire? » Jusqu'à la fin de sa vie HAYEM était resté fidèle à sa théorie concernant le rôle des plaquettes dans la formation des globules rouges d'où le nom d' « hémotoblastes » donné par lui au troisième élément du sang. Aujourd'hui nous croyons accomplir un devoir en répondant à la question posée par le grand maître de l'hématologie. Le début du développement de ces deux réactions est contemporain et parallèle, comme on voit dans nos deux courbes. Le point culminant de la plaquettose dans le premier graphique est peu dévié à droite de celui des réticulocytes. Dans le second graphique au contraire il est très éloigné. Mais la clef du problème réside dans le fait suivant : tandis que la réticulocytose a disparu pour ainsi dire en tant que réaction et que le taux des réticulocytes est retombé presque à la normale, les plaquettes se trouvent à un niveau très élevé. Il nous est arrivé même de compter presque deux millions de plaquettes par millimètre cube avec un taux quasi normal des réticulocytes. Nous en concluons que les courbes correspondant aux réticulocytes et aux plaquettes sont indépendantes et se développent chacune pour leur propre compte. Cette étude parallèle ne vient donc pas à l'appui de la théorie du Professeur HAYEM qui voyait dans les plaquettes, soit disant hémotoblastes, un stade préalable, transitoire du globule rouge.

Corrélation entre la moelle osseuse et le sang périphérique après la saignée (1).

Chez le lapin à l'état normal la moelle qu'on trouve dans les diaphyses du fémur et celle de l'humérus, macroscopiquement a un aspect non franchement rouge mais rosé, circonstance qui s'explique par la présence du tissu adipeux mélangé au tissu myéloïde hématopoïétique.

Avant la saignée le tissu adipeux peut être prépondérant dans la moelle suivant l'âge de l'animal. L'érythropoïèse, peu intense, y est représentée par des normoblastes à cytoplasme plutôt oxyphile et des hématies ordinaires. Les figures des mitoses, des érythroblastes sont rares. L'activité leucopoïétique prédomine. Après la saignée, suivant l'importance de cette dernière, et suivant le jour où l'on fait l'examen on trouve l'aspect primitif de la moelle modifié.

Dans les deux premiers jours après la saignée on se trouve en présence d'une tendance à l'extension du tissu myéloïde, tendance qui est plus marquée pendant les jours suivants. Dans les foyers du tissu myéloïde l'érythropoïèse prend le dessus. L'aspect morphologique des normoblastes est également change. Leur cytoplasme est franchement basophile; leur noyau, relativement volumineux, est plein de vitalité. Il s'agit donc d'une jeune génération. Les figures de mitose parmi les érythroblastes sont nombreuses. Le taux des réticulocytes et des normoblastes dans le sang périphérique, à ce moment, est peu élevé encore. Quatre à six jours plus tard l'extension du tissu myéloïde est accentuée dans la moelle. L'activité leuco et érythropoïétique est développée. Parmi les normoblastes, prédominent les spécimens à noyau pycnotique et à cytoplasme oxyphile, ainsi nous passons de la première phase de normoblaste (à noyau jeune et protoplasme basophile) à la seconde présentant un noyau en déchéance. Les vaisseaux sont bourrés d'hématies. Les mégacaryocytes sont augmentés en nombre.

La crise sanguine complète atteint son plein développement à cette période et traduit l'évolution de l'aspect histologique de la moelle osseuse avec laquelle cette crise se trouve en parfaite corrélation.

Les deux phases de l'érythropoïèse qu'on trouve dans la moelle peuvent être suivies dans le sang périphérique. Ainsi lors d'une forte réaction normoblastique les premiers spécimens nucléés portent encore les caractères de leur jeunesse : cellules volumineuses, noyau volu-

(1) Nous faisons ici un bref exposé en nous préposant d'y revenir.

mineux et bien vigoureux, cytoplasme basophile. Au déclin de cette réaction on ne voit que des normoblastes à noyau pycnotique. On saisit en outre un processus élassotique, car la taille de ces cellules diminue de plus en plus. En clinique nous avons vu ce phénomène diminutif s'étendre également à la série blanche lors d'une forte crise sanguine.

Ce bref aperçu nous aidera à comprendre le mécanisme de la crise sanguine à l'étude de laquelle nous passons maintenant.

Mécanisme de la réaction médullaire après la saignée.

Après avoir fait des constatations autant que possible exactes et suivies, tant dans nos expériences qu'en clinique et après avoir établi les courbes concernant l'apparition dans le sang périphérique des hématies granulo-filamenteuses, des normoblastes, des leucocytes et des plaquettes nous avons été amenés à rechercher la cause de ces phénomènes, surpris de la superposition des courbes qui leur correspondaient. Cette recherche nous a paru d'autant plus séduisante que, nulle part, ni dans les traités classiques, ni dans les mémoires spéciaux, nous n'avons trouvé une explication sur la question qui nous intéresse.

Toutefois les travaux dont nous allons parler, ayant trait au problème du passage des éléments de la moelle dans le torrent circulatoire, ont une relation avec notre sujet.

C. K. DRINKER, K. R. DRINKER et C. C. LUND (1922) pensent que les erythrocytes arrivés à maturité dans la moelle, sont envoyés dans le courant sanguin à travers une membrane endothéliale sous l'influence d'une légère différence de pression entre le dehors et le dedans des vaisseaux sanguins, sans toutefois qu'il y ait une rupture vasculaire.

ROCH et MOZER (1926) admettent que dans les myeloses les éléments sont expulsés de la moelle du fait de l'augmentation de la pression intra médullaire.

ASKANAZY (1930) explique la mobilisation des myelocytes par une modification de leur tension superficielle. Mais le même auteur à propos de la moelle adipeuse dit : « Elle augmente doucement la pression intra-osseuse si importante pour l'exportation de cellules nobles. »

MERKLIN et WOLF (1930) pour ce qu'ils appellent libération globulaire (passage rapide dans le sang des éléments contenus en réserve dans la moelle) font intervenir l'état physico-chimique du plasma sanguin, la constitution élémentaire des globules. Le foie semblerait influencer ces facteurs. Il résulte de ces travaux qu'il y a beaucoup

d'incertitude dans le problème du passage des éléments de la moelle dans le sang.

Nous apportons un faisceau d'arguments personnels tirés de nos expériences et de la clinique qui nous serviront à expliquer le mécanisme de cette perturbation complexe qu'est la crise sanguine.

Beaucoup d'auteurs avant nous qui ont pris la peine de déterminer le début de la régénération du sang, la voyaient au moment de l'apparition des premiers éléments nucléés dans le sang circulant.

La constatation de ces éléments isolés chez les animaux d'expérience comme le lapin ou le chien par exemple n'a aucune valeur, leur sang à l'état physiologique pouvant en contenir.

Ce qui importe, c'est de saisir le moment où se produit le déversement en masse des cellules à noyau dans le sang, et de déterminer son amplitude, sa durée, sa constance, son rapport avec la saignée. Enfin, il est important de savoir comment se produisent les mêmes réactions en clinique. Ces questions nous conduiront à comprendre le mécanisme de la crise sanguine que nous allons expliquer maintenant.

A quoi est due la crise sanguine qui comprend la réaction normoblastique, la réticuloeytose, la leucocytose réparatrice et la plaquettose? (c'est-à-dire qui embrasse tous les éléments figurés), crise prompte et de courte durée?

Occupons-nous de la première réaction, le mécanisme des autres étant le même. Constatons d'abord qu'il existe un rapport de cause à effet, apparent au moins, entre la saignée et la réaction normoblastique. En effet, l'arrivée des normoblastes dans le sang suit de près la saignée. Cette relation devient plus évidente après un certain nombre de soustractions sanguines : la crise sanguine survient plus rapidement et est plus importante. Quand on cesse les saignées, la réaction normoblastique disparaît presque aussitôt, même s'il s'est produit un état anémique. Il s'agit donc d'une onde cellulaire qu'on peut provoquer à volonté, à condition d'espacer les saignées suffisamment pour que cette réaction ait matériellement le temps de se reproduire.

Mais de quelle manière intervient la saignée? Est-ce directement ou indirectement?

Pour répondre à ces questions, examinons comment pénètrent les cellules à noyaux dans le sang. Quand on pratique la première saignée, les normoblastes n'apparaissent pas en masse immédiatement (les réticuloeytes non plus). Le phénomène a une période latente et se prépare généralement en quelques jours. Les autres caractéristiques de cette réaction sont les suivantes : elle est prompte, c'est une véritable irruption; elle est de courte durée. Elle ne se produit qu'une

seule fois avec force après une seule saignée. Elle est plus forte après des saignées répétées. Elle est accompagnée ou suivie, avec un petit décalage de temps, d'une réticulocytose, d'une leucocytose et d'une plaquettose. Cela veut dire que la cause, qui est à la base du phénomène, embrasse en même temps et sans électivité tous les éléments figurés, la réaction est totale.

A priori, il doit s'agir d'une action de courte durée, puisque le phénomène lui-même est court.

Rien d'autre, pensons-nous, ne peut mieux expliquer cette réaction qu'un phénomène purement physique : *l'augmentation de la pression*

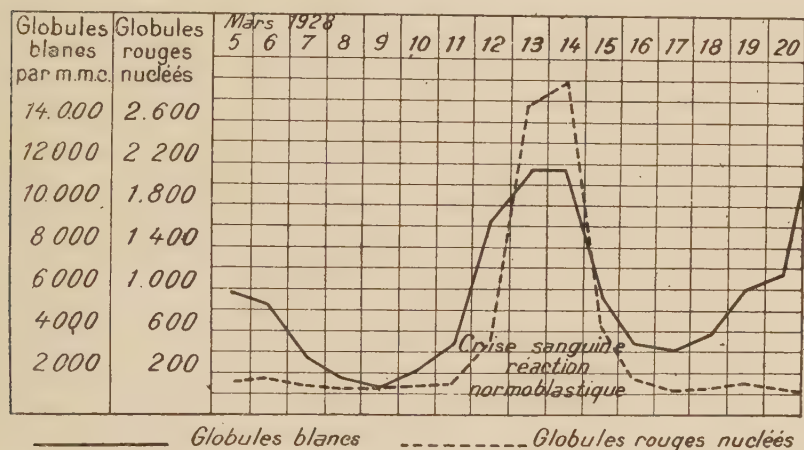


FIG. 13

intra-osseuse due à la dilatation des capillaires de la moelle des os et surtout à la prolifération *rapide* des cellules.

En effet, l'arrivée en masse des normoblastes dans le sang circulant présuppose une grande provision de ces cellules dans la moelle osseuse où elles prennent naissance. Après la saignée, la moelle des os, dont le fonctionnement est réglé dans les conditions habituelles de la vie, étant surprise et ayant subi l'excitation de la saignée, s'hyperhémie et l'on assiste à la prolifération active des cellules. Le début de ce travail commence sans doute au cours même de la saignée, dès que celle-ci a atteint un certain degré. Ensuite, au moment où la multiplication cellulaire atteint sa plus grande activité (très grande pression dans un étui rigide), il se produit promptement une décharge du contenu mobilisable de la moelle. Les cellules, de la série rouge et de la série blanche,

quelle que soit leur maturité et dont la maturation se continue dans le sang circulant et les plaquettes, se trouvent balayées sans électivité; ainsi apparaissent en grand nombre les normoblastes et les cellules granulo-filamenteuses. Par le même mécanisme se produit la leucocytose réparatrice et la plaquettose tous phénomènes éphémères.

Pour que le phénomène se reproduise, il faut une nouvelle saignée, une nouvelle excitation de la moelle qui crée les mêmes conditions.

La saignée favorise donc la réaction mais ne la provoque pas.

Etant donné que l'invasion du torrent circulatoire par des cellules en question, se produit brusquement d'une façon massive, nous pensons qu'il y a rupture des capillaires de la moelle.

Nous étendons ce mécanisme à la clinique. Ci-joint deux observations d'anémie pernicieuse avec leur courbe.

Dans le premier cas (figure 13), la femme était enceinte et présentait dans le sang beaucoup de parasites du paludisme. Ce qui nous intéresse ici, c'est la poussée médullaire qui s'est déclenchée après l'administration de cinq cachets de quinine (en tout 1,25 grammes de quinine) trois jours après le début du traitement. Les caractères de cette réaction sont les suivants : un temps préparatoire latent et court qui précède la réaction; apparition prompte et en masse, chute verticale et rapide de cellules à noyau; leucocytose avec une très forte augmentation de la proportion des cellules immatures. Tous les représentants de la série neutrophile à partir des myélocytes jusqu'aux segmentés, sont présents (déviation très forte du noyau à gauche).

Le fait intéressant est qu'ici encore la réaction est complète.

La courbe des cellules à noyau (même figure 13), précédée légèrement par la courbe des leucocytes, présente une branche ascendante un peu plus courte que la branche descendante. Si nous réunissons les deux points des extrémités par une ligne, nous aurons un sommet en plateau, légèrement ascendant vers la droite. Le sommet de la courbe des leucocytes est également en plateau. Il est possible que nos examens n'aient pas atteint le point culminant de la réaction. Dans ce cas, entre les deux extrémités de la courbe, il y aurait un point plus haut, situé qui transformerait le plateau en sommet aigu. La réaction normoblastique (1) dans ce cas est unique comme après une saignée unique. Nous avons suivi pendant très longtemps les modifications du sang de cette malade, mais le taux des globules à noyau, après être descendu, n'est point remonté. La réaction normoblastique peut ne

(1) Nous entendons l'arrivée de cellules à noyaux en masse et non l'apparition de spécimens isolés.

pas se produire au cours d'une convalescence déficitaire ou elle se manifeste quelquefois faiblement. Mais là où elle apparaît avec une certaine force, elle ne se produit qu'une seule fois. Le phénomène est tout à fait analogue dans l'anémie expérimentale. Après une forte saignée, la réaction normoblastique n'apparaît avec intensité qu'une seule fois au cours de la convalescence de l'animal.

Passons maintenant à l'examen de notre second cas (figure 14).

Ici, il s'agit d'une femme accouchée, atteinte d'anémie pernicieuse, avec antécédents très chargés. La réaction normoblastique s'est produite quelques jours après l'accouchement (1). Nous pouvons égale-

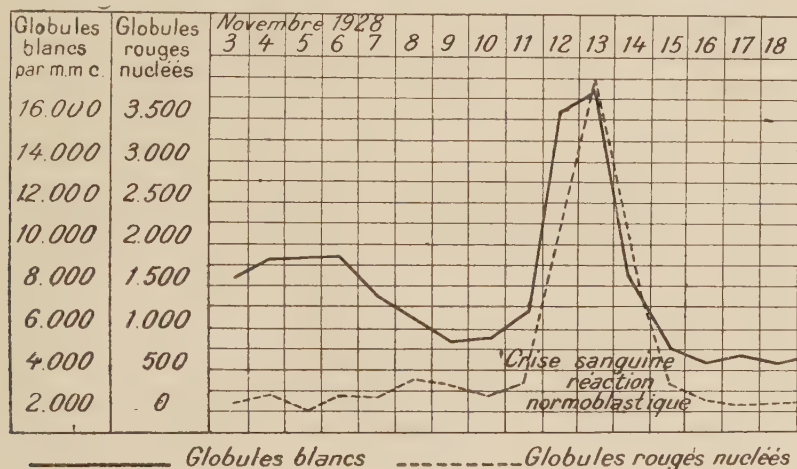


FIG. 14.

ment dans ce cas distinguer une période latente un peu plus longue que chez la malade précédente et que celle qu'on rencontre dans l'anémie post-hémorragique, mais à part cette légère différence, nous voyons une prompte arrivée et une disparition aussi rapide des cellules à noyau, une leucocytose avec présence de myélocytes et métamyélocytes en grand nombre. La réaction ne s'est produite également qu'une fois.

Nous ferons appel au même mécanisme pour expliquer la « crise sanguine » observée en clinique. Nous admettons que les toxines provenant des parasites dans le cas du paludisme, et de l'œuf, dans le second cas, exercent une action inhibitrice sur le fonctionnement de la

(1) Dans les deux cas, il y a eu aussi des mégalo blastes pendant cette réaction, mais ces derniers ont été noyés dans la masse des normoblastes.

moelle des os, retardant ou empêchant l'hématopoïèse. Après la mort des parasites par la quinine puis élimination de leurs toxines dans le premier cas, et l'accouchement dans le second cas, l'activité de la moelle des os reprend et la suite est la même que dans l'anémie expérimentale.

Le raisonnement est identique pour la réaction normoblastique et réticulocytaire qui suit l'hépatothérapie. Remarquons d'abord que ces réactions sont semblables à celles qu'on voit chez les mêmes malades au moment des rémissions spontanées, elles sont aussi comparables à celles qu'on obtient après la saignée. Quelle que soit l'action du foie, il nous paraît vraisemblable que le déversement des cellules réticulo-filamenteuses dans le sang périphérique pendant les poussées réticulocytaires, ici aussi, est dû à la brusque augmentation de la pression intra-osseuse. Pendant ces poussées, on constate également une réaction normoblastique, une leucocytose réparatrice et une plaquettose en un mot : une crise sanguine complète.

Le foie n'agit donc pas d'une manière unilatérale et élective sur la série rouge seulement, mais sur tout le tissu myéloïde hématopoïétique.

Nous écartons comme explication de tous ces phénomènes une chimiotaxie quelconque ou une modification de l'état physico-chimique du plasma et de la constitution élémentaire des globules, il ne s'agit pas non plus d'une modification de la tension superficielle.

La mise en circulation des éléments dont nous avons parlé reste pour nous une simple question de pression.

CONCLUSIONS

1° Au début d'une réparation du sang consécutive à une hémorragie importante ou à toute autre cause, on constate une perturbation sanguine brusque et de courte durée appelée « crise sanguine ».

2° Cette crise dans le sang se manifeste par : l'anisocytose, la polychromasie, la réticulocytose, la réaction normoblastique, la leucocytose réparatrice et la plaquettose.

3° La crise sanguine montre une étroite corrélation entre le sang circulant et l'état histologique de la moelle des os. Le tissu hématopoïétique tout entier (érythropoïétique, leucopoïétique et thrombopoïétique) entre en prolifération d'une façon rapide et considérable.

4° Nous admettons que la crise sanguine est provoquée par le phénomène purement physique suivant : *la brusque augmentation de la pression intra osseuse due principalement à la prolifération des cellules du tissu hématopoïétique de la moelle des os. La dilatation des vaisseaux capillaires de la moelle y contribue également.*

Etant donné que l'invasion du torrent circulatoire par les cellules en question, se produit brusquement d'une façon massive, nous pensons qu'il y a rupture des capillaires de la moelle.

Vu : le Président de thèse,

A. BRINDEAU

Vu : le Doyen,

ROUSSY

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris

S. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie voir :

THÉODORIDÈS THÉODORE. — *Thèse de la Faculté des Sciences*. Paris, 1931.

BRINDEAU et THÉODORIDÈS. — *Les anémies de la Grossesse*. Paris, 1934, Ed. Vigot Frères.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. — INTRODUCTION	15
II. — HISTORIQUE	17
III. — TECHNIQUE DE L'EXAMEN DU SANG.	19
1 ^o Numération des globules rouges.	19
2 ^o Cellules granulo-filamenteuses (réticulocytes)	24
3 ^o Hémoglobine	25
4 ^o Valeur globulaire	26
5 ^o Numération des globules blancs	26
6 ^o Formule leucocytaire.	26
Modifications dans la proportion des différentes varié- tés des neutrophiles	30
7 ^o Numération des plaquettes	34
IV. — MODIFICATIONS DU SANG DANS L'ANÉMIE EXPÉRIMEN- TALE.	36
Régénération du sang dans l'anémie expérimentale post-hémorragique.	36
A. — Modifications quantitatives	37
B. — Modifications qualitatives :.	39
Anisocytose, Polychromasie.	39
Poïkilocytose	42
Réticulocytes et Réticulocytose	42
Globules rouges nucléés; restes nucléaires (corps de Jolly).	45
Relations entre leucocytose, réticulocytose et plaquettose	50
Corrélation entre la moelle osseuse et le sang périphérique après la saignée	58
Mécanisme de la réaction médullaire après la saignée	59
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	66

